

**Druck-Volumenbeziehungen an
pharmakologisch unbeeinflußten Darmvenen der Katze
in vivo und unter der Wirkung von
Adrenalin und Isoprenalin**

Albert Niedermayer

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0076

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Druck-Volumenbeziehungen an pharmakologisch unbeeinflussten
Darmvenen der Katze in vivo und unter der Wirkung von
Adrenalin und Isoprenalin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwigs-Maximilian-Universität zu München



vorgelegt von

Albert Niedermayer

aus München/Bayern

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Felix

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. M. Kiese

Dekan: Professor Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.10.1975



Druck-Volumenbeziehungen an pharmakologisch unbeeinflussten Darm-
venen der Katze in vivo und unter der Wirkung von Adrenalin und
Isoprenalin

	Seite
A Einleitung	1
B Methodik	
I. Narkose	4
II. Operation	4
III. Messanordnung	5
IV. Bestimmung des intravasalen Volumens	10
V. Pharmaka	11
VI. Apparate	11
C Ergebnisse	
I. Untersuchung an pharmakologisch unbeeinflussten Gefäßen	13
1. Statische Druck-Volumenbeziehungen	13
a) Erhöhung des venösen Ausflußdruckes bei kon- stanter Stromstärke	13
b) Erhöhung der Stromstärke bei konstantem ve- nösen Ausflußdruck	15
c) Vergleich der Druck-Volumenkurve bei Strömung mit der Druck-Volumenkurve bei Strömungsstill- stand	17
d) Unterschied der Druck-Volumenbeziehung bei stu- fenweiser Druckerhöhung und Drucksenkung	20
2. Füllungszeit der Venen bei Druckerhöhung (dynami- sches Verhalten)	24
II. Beeinflussung des Venentonus durch Adrenalin und Isoprenalin	27
1. Beeinflussung des Venentonus durch Adrenalin	27
2. Beeinflussung des Venentonus durch Isoprenalin	31
D Diskussion	
I. Diskussion zur Methodik der Venenvolumenmessung	34
II. Untersuchung an pharmakologisch unbeeinflussten Gefäßen	36
1. Statische Druck-Volumenbeziehungen	36
a) Erhöhung der Stromstärke bei konstantem ve- nösen Ausflußdruck	36
b) Vergleich der Druck-Volumenkurve bei Strömung mit der Druck-Volumenkurve bei Strömungs- stillstand	37
c) Unterschied der Druck-Volumenbeziehung bei stu- fenweiser Druckerhöhung und Drucksenkung	39
2. Füllungszeit der Venen bei Druckerhöhung (dyna- misches Verhalten)	42
III. Beeinflussung des Venentonus durch Adrenalin und Isoprenalin	44
1. Beeinflussung des Venentonus durch Adrenalin	44
2. Beeinflussung des Venentonus durch Isoprenalin	46
IV. Bedeutung der Ergebnisse für Physiologie und Patho- logie	48
E Zusammenfassung	49
F Literatur	51
G Lebenslauf	55

A Einleitung

Bereits vor 55 Jahren untersuchte HOOKER (1918) aktive Reaktionen von Darmvenen; er klemmte ein innerviertes Venenstück von der Durchblutung ab, schloß ein Manometer an und maß die Druckänderung in dem Segment unter verschiedenen Bedingungen.

BÜLBRING und BURN (1936) legten Darmschlingen des Hundes in einen Plethysmographen, perfundierten mit Pumpen und registrierten Perfusionsdruck- und Volumenschwankungen während der Infusion verschiedener Pharmaka. Da der Darm während der Messungen durchblutet wurde, experimentierten sie unter bedeutend physiologischeren Verhältnissen als HOOKER.

Differenziertere Untersuchungen und eine genauere Interpretation der plethysmographischen oder durch Wägung gewonnenen Ergebnisse ermöglichten die praktische und theoretische Ausarbeitung des Verfahrens durch PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948), die am Katzenhinterlauf Messungen vornahmen. Sie diskutierten insbesondere die Bedeutung der Filtration für das Volumen des Beines; Änderungen des Venenvolumens versuchten sie an Hand der zeitlichen Charakteristik dieses Vorgangs davon abzutrennen. (Vgl. auch MELLANDER 1960).

FOLKOW, LUNDGREN und WALLENTIN (1963) übertrugen die inzwischen ausgearbeitete plethysmographische Methode auch auf den Katzendarm. Sie durchtrennten die zugehörigen Nerven und beobachteten beispielsweise den Einfluß von Pharmaka auf Volumen, Filtration und Strömungswiderstand. Dieses Vorgehen ist sehr aufwendig wegen der schwierigen Abdichtung des Plethysmographen, des dabei leicht auftretenden Drucks auf die Abflußvenen (Erhöhung des Ausflußwiderstandes) und auf die Nerven, sowie wegen des Platzmangels im Abdomen.

Diese Schwierigkeiten umgingen JOHNSON und HANSON (1963), indem sie den Darm kontinuierlich wogen. Dazu mußten sie ihn aus der Bauchhöhle herausziehen und das Austrocknen mit feuchten Tüchern verhindern. In den meisten Fällen trennten sie das Darmstück völlig vom untersuchten Tier und verwendeten dieses nur als Sauerstoffspender für das verbrauchte Venenblut sowie zur Erzeugung eines konstanten Blutdrucks für die Durchblutung. Sie bestimmten so die ersten Druck-Volumenkurven am durchbluteten Darm unter Ausschaltung der viskösen Einflüsse. Die druckkonstante Eigendurchblutung führte jedoch auch zu einer strömungspassiven Änderung des Venenvolumens.

ALEXANDER (1954) beschäftigte sich mit Druck-Volumenkurven von Mesenterialvenen in situ. In das vorübergehend abgeklemmte Gefäß injizierte er bestimmte Volumina und entnahm sie wieder. Gleichzeitig registrierte er den Druck. Da die Injektion nur wenige Sekunden dauerte, hing der Kurvenverlauf vor allem von der Viskosität der Venenwand ab. Mit dieser Methodik untersuchte er auch den Einfluß des Noradrenalins auf das Venenvolumen.

Eine neue Perfusionstechnik von FELIX, REMIEN und HÄLLFRITZSCH (1971), die am Katzenhinterlauf arbeiteten, erlaubte Rückschlüsse von Druckänderungen auf Venenvolumen- und Filtrationsänderungen. Das Auspressen des Blutes mit einer Druckluftmanschette ermöglichte direkte Venenvolumenmessungen.

Auf einer weiterentwickelten Methodik beruht diese Arbeit. Das prinzipielle Vorgehen ist bereits bei NEDOPIL, FELIX und REMIEN (1974) beschrieben. Die Versuchsanordnung erlaubt es, das Venenvolumen ohne Druckluftmanschette direkt zu messen. Damit entfällt die am Darm komplizierte Abdichtung der Manschette, die leicht den venösen Abfluß beeinträchtigt.

Gefäßabknickungen und Schäden des empfindlichen Darmgewebes durch hohe Druckluftkräfte werden vermieden. Die neue Versuchsanordnung benötigt im Gegensatz zu Plethysmographen und Druckluftmanschetten kaum Platz im Abdomen, so daß Messungen in situ wesentlich einfacher sind, und größere Darmabschnitte verwendet werden können.

Mit dieser verbesserten Methode konnten nun erstmals am innervierten und durchbluteten Darm der lebenden Katze unter Ausschaltung störender Strömungseinflüsse direkte Messungen des Venenvolumens vorgenommen werden. Untersucht wurde das Verhalten der Venen bei Änderung des transmuralen Drucks; dieser wurde entweder durch die Stromstärke oder durch den hydrostatischen Druck am Venenende (venöser Ausflußdruck) geändert. Es interessierte sowohl die zeitabhängige Beziehung zwischen transmuralen Druck und Venenvolumen (dynamisches Verhalten), als auch die zeitunabhängige Volumenänderung (statische Druck-Volumenbeziehung). Das Verhalten der Venen hängt dabei von den viskösen, elastischen und plastischen Eigenschaften der Wandbestandteile ab.

Die Experimente wurden zuerst am pharmakologisch unbeeinflussten Darm durchgeführt; erst dann folgten die Untersuchungen über den Venentonus unter Adrenalin und Isoprenalin.

B Methodik

=====

I. Narkose

33 männliche und weibliche Katzen zwischen 1,4 und 3,4 kg schwer, erhielten ungefähr 1 1/2 Stunden vor der Operation durch eine Magensonde zwischen 45 und 80 mg/kg Chloralose. Bei 13 Tieren wurden zusätzlich 12 bis 260 mg/kg Urethan i.m. oder i.v. gespritzt. Die Narkose hielt bis Versuchsende an (d.h. bis zu 10 Stunden), so daß nicht nachdosiert werden mußte.

II. Operation

Im Versuch wurde lediglich ein Teil des an das Duodenum anschließenden Versorgungsgebietes der Arteria mesenterica cranialis (A. mes. cran.) unter Schonung der Nerven isoliert und perfundiert. Dadurch sollten Gefäßabknickungen durch zu wenig Platz verhindert werden, die die Perfusion oder den freien venösen Abfluß gestört hätten.

Eine zu Beginn der Präparation eingebundene Trachealkanüle half den Atemweg freizuhalten, verhinderte Komplikationen durch Laryngospasmus und ermöglichte die Messung des Luftstroms mit einem Thermistor (FELIX 1962).

Ein 10 bis 15 cm langer Medianschnitt mit Skalpell oder Thermokauter eröffnete die Bauchhöhle. Dann wurde die Blase punktiert und in drei Fällen ein trächtiger Uterus entfernt; es schloß sich die teilweise Entfernung des Ileums und die Entnahme des gesamten Colons an.

A. und V. mesenterica cranialis wurden auf einer Länge von ca. 2 cm freipräpariert. Eine dünne Schnur unterband Duodenum mit Gefäßen, dünne Fäden unterbrachen den Blutfluß der Kollatera-

len im Mesenterium. Das Blut des späteren Perfusionsgebietes floß jetzt nur mehr durch die zugehörige Arterie und Vene. Die Dichtheit der Abbindungen wurde in einigen Versuchen mit Farbstofflösung überprüft. Nerven und Lymphgefäße wurden möglichst geschont. Auf das Abbinden gerade noch sichtbarer Gefäße wurde verzichtet, nachdem sich gezeigt hatte, daß durch sie kein nennenswerter Kollateralkreislauf möglich war.

A. und V. mes. cran. wurden mit PVC-Schläuchen so kanüliert, daß das Blut in einer Spiraltour durch die Schläuche lief. An die Schläuche wurde dann die eigentliche Meßanordnung angeschlossen. Während des Einbindens war die Blutversorgung des Darmes für zweimal etwa drei Minuten unterbrochen.

Die Perfusionsschläuche enthielten Heparinlösung (1000 IE/kg), die eine Gerinnung des gesamten Blutes verhinderte. Angewärmte Kochsalzlösung ließ den Darm während der Operation nicht auskühlen oder austrocknen. Eine Naht verschloß die Bauchhöhle am Ende der Operation und übernahm damit diese Aufgabe. Das Abdecken mit Zellstoff und die Lagerung auf einem Wärmekissen unterstützten die Temperaturregelung des Tieres.

Die intakte Innervation des Darmsegments konnte mit dem Carotissinusreflex überprüft werden.

Am Versuchsende wurde das Darmstück mit Lymphknoten gewogen. Es war im Mittel 94 g schwer (37 bis 230 g).

III. Meßanordnung

Mit einer Schlauchpumpe wurden arterieller Zu- und venöser Abfluß auf gleiche konstante Werte eingestellt. Unter diesen strömungskonstanten Bedingungen wirkten sich Tonus-

änderungen der arteriellen Widerstandsgefäße weder auf den Kapillardruck, noch auf den Venendruck aus, sondern lediglich auf den Perfusionsdruck. Bei strömungskonstanter Perfusion kann also die Wirkung von Pharmaka auf den Venen-tonus untersucht werden, ohne daß deren Einfluß auf die Widerstandsgefäße stört.

Für die kontinuierliche Messung des Blutdrucks (pA. mes. cran.) war ein Manometer seitenständig an den zur arteriellen Pumpe führenden Schlauch angeschlossen. Ein zweites nach der Pumpe (s. Abb. 1) maß genauso den pulsformigen Perfusionsdruck (P Perf. A. mes. cran.).

Das aus dem Perfusionsgebiet zurückströmende Blut gelangte in eine Überlaufkammer (Ülk). Diese war in ihrer Höhe stufenlos verstellbar und bestimmte damit den hydrostatischen Venendruck. Der nahe am Venenende extracorporal fortlaufend und seitenständig durch ein Manometer gemessene Druck (Abb. 1) wird im folgenden Venendruck oder venöser Ausflußdruck ($p_V = p_V \text{ mes. cran.}$) genannt. Dieser Druck beeinflusst den transmuralen Druck (die Differenz zwischen intravasalem und Umgebungsdruck), der die Weite der Venen bei gegebenem elastischen und kontraktilen Tonus bestimmt.

Der Schlauch zwischen der Meßstelle des venösen Ausflußdrucks und der Überlaufkammer (vgl. Abb. 1) bildete einen Strömungswiderstand, der einen Druckabfall in Abhängigkeit von der Perfusionsstärke bedingte ($R = \frac{U}{I}$). Blieb also die Ülk in ihrer Höhe unverändert und änderte sich die Stromstärke, so änderte sich der venöse Ausflußdruck und damit der Venendruck. Mit Wegfall der Strömung z.B. glich sich der venöse Ausflußdruck dem Druck an der Ülk-Mündungsstelle an, d.h., er sank. Damit verminderte sich auch der Druck in den Venen und, da die Venen bei niedrigem Druck weniger Volumen enthalten, nahm gleichzeitig das Venenvolumen ab.

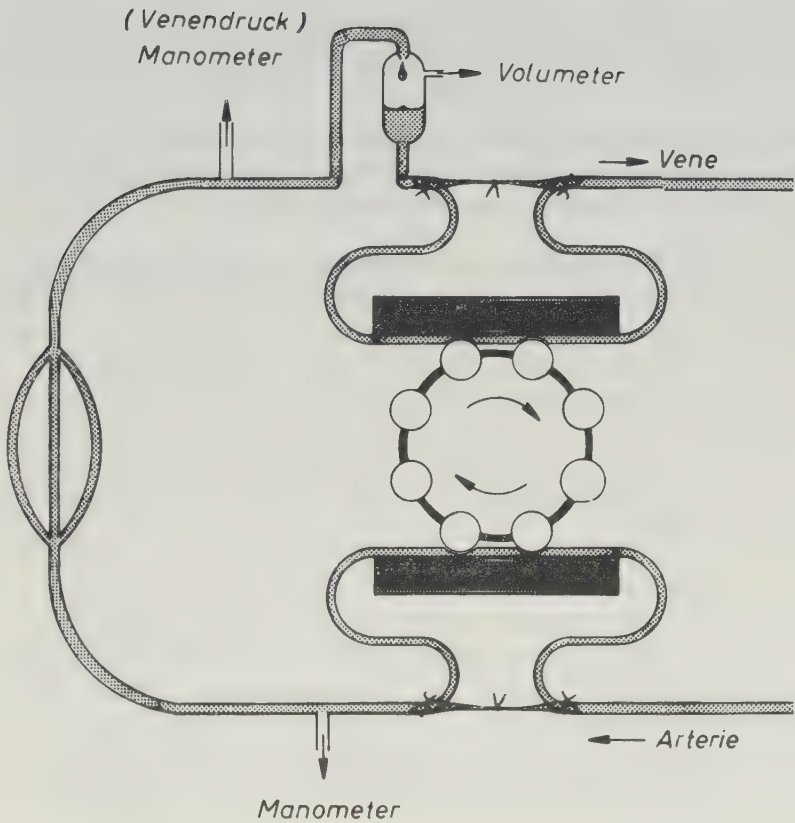


Abb. 1: Versuchsaufbau

Zufluß aus der Arterie (Arteria mesenterica cranialis = A. mes. cran.) und Abfluß in die Vene (Vena mesenterica cranialis = V. mes. cran.) werden durch die Perfusionspumpe geregelt. Sie sind konstant und gleich. Änderungen des intra- oder extravasalen Volumens des Perfusionsgebietes äußern sich als Blutvolumenänderungen in der Überlaufkammer, die ein Volumeter registriert. Die Pfeile zeigen die Strömungsrichtung an.

Der Abfall des venösen Ausflußdrucks konnte gemessen werden, und die damit einhergehende Volumenänderung aus den Druck-Volumenkurven entnommen werden.

Der geringe Druckabfall vom Beginn des besonders dicken venösen Abflußschlauches zur Meßstelle des venösen Ausflußdruckes konnte dagegen vernachlässigt werden.

Aus der Überlaufkammer, deren Blutvolumen (Volumen Ülk) ein Volumeter stetig aufzeichnete, wurde das Blut mit derselben Geschwindigkeit abgepumpt, wie es den Arterien zufließte. Also befand sich zwischen arterieller und venöser Pumpe stets gleich viel Flüssigkeit. Damit entspricht einer Änderung des Blutvolumens in der Ülk einer gegensinnigen Änderung des intra- oder extravasalen Darmvolumens: Nimmt das Darmvolumen zu, so nimmt das Blutvolumen der Überlaufkammer ab und umgekehrt.

Lineare Änderungen des Blutvolumens in der Überlaufkammer sind dabei auf Vorgänge im Flüssigkeitsaustausch zwischen Gefäßen und Interstitium zurückzuführen. Ein Maß für diesen Flüssigkeitsaustausch ist der kapilläre Filtrationskoeffizient (CFC), der angegeben wird als filtrierte Volumen (in ml) pro Minute, mm Hg und 100 g Gewebe. Er ist außer von der Größe der Kapillaroberfläche abhängig von der Permeabilität sowie den intra- und extravasalen osmotischen Drucken (PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA 1948).

Eine Nettofiltration (Filtration > Absorption), also das Abströmen von Flüssigkeit aus der Blutbahn ins Interstitium, führte zu einem verminderten venösen Ausstrom und damit zu einem Abfall des Blutvolumens in der Überlaufkammer. Umgekehrt verhält es sich bei Nettoabsorption (Absorption > Filtration).

Auch Venenreaktionen beeinflussen das Volumen in der Ülk.

Da sie rasch ablaufen, ändert sich auch das Volumen rasch. Bei einer Verminderung des kontraktilen Tonus oder bei Erhöhung des transmuralen Drucks erweitern sich die Venen und füllen sich aus dem durchströmenden Blut auf. Der venöse Abflußdruck in der Überlaufkammer sinkt damit und das Blutvolumen im Ülk nimmt ab. Umgekehrt verhält es sich bei Tonus-erhöhung der Venen oder bei sinkendem Venendruck.

Die Volumenänderung in der Überlaufkammer entspricht einer plethysmographischen Aufzeichnung mit umgekehrtem Vorzeichen.

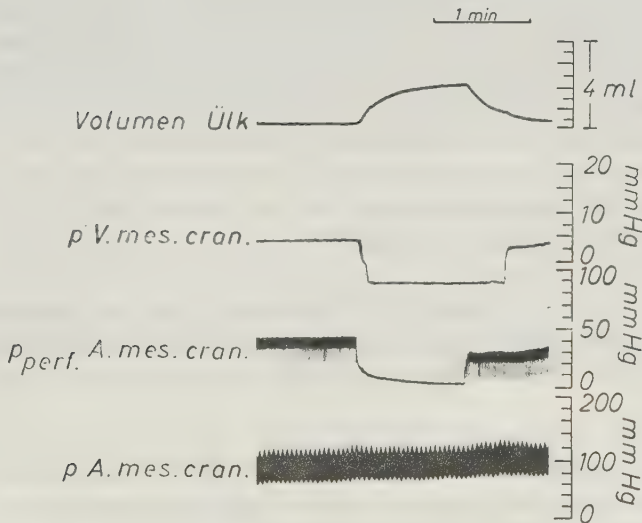


Abb. 2: Bestimmung des intravasalen Volumens

Beim Abschalten der Pumpe und Senken der Überlaufkammer unter Tierhöhe fielen Perfusionsdruck $P_{\text{Perf.}}$ und venöser Ausflußdruck p_V ab; das Venenblut floß in die Ülk, aus der kein Blut mehr abgepumpt wurde, so daß es zu einem Anstieg der Volumenschreibung (Volumen Ülk) kam, d.h. zu einer Volumenabnahme des Untersuchungsgutes; p_A mes. cran. entspricht dem Katzenblutdruck, gemessen in der A. mes. cran.

IV. Bestimmung des intravasalen Volumens

Das intravasale Volumen konnte nicht fortlaufend registriert werden, sondern wurde von Zeit zu Zeit gemessen (Abb. 2). Dazu wurde die Perfusionspumpe abgeschaltet und die Überlaufkammer rund 8 cm unter das waagrecht liegende Tier gesenkt. Das Blut strömte aus den Gefäßen in die Ülk. Der Perfusionsdruck in der A. mes. cran. fiel erst rasch, dann zunehmend langsamer auf einen Druck von wenigen mm Hg ab. Der extracorporal gemessene Ausflußdruck erreichte in Sekunden negative Werte. Das Volumen in der Ülk nahm zuerst schnell zu, das entspricht der Abnahme des intravasalen Volumens; der Anstieg wurde dann immer flacher und ging schließlich in eine Gerade über. Die gegenüber dem Zustand vor Ausschalten der Pumpe erhöhte Steilheit der Geraden ist Ausdruck eines erniedrigten mittleren Kapillardrucks mit daraus resultierender vergrößerter Nettoabsorption. Das Venenvolumen hat sich inzwischen den veränderten Bedingungen angepaßt und ist wieder konstant. (Vgl. PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA 1948).

Nach einer Minute Pumpenstillstand wurde die Differenz des Blutvolumens der Überlaufkammer gegenüber dem Ausgangsvolumen zu Beginn des Pumpenstillstands als "Venenvolumen" abgelesen.

Wurde die Pumpe wieder eingeschaltet, so lag der Perfusionsdruck vorübergehend unter dem Druck, der vor der Volumenmessung herrschte. Gleichzeitig füllte sich das Gefäßgebiet auf, was sich in der Überlaufkammer als Volumenabnahme zeigte. (s. Abb. 2).

Dieses neue Verfahren ermöglichte es statische und dynamische Druck-Volumenbeziehungen der Venen, sowie den Einfluß von Adrenalin und Isoprenalin auf den Venentonus zu untersuchen.

V. Pharmaka

Adrenalinhydrochlorid (Suprarenin^R) wurde zu 0,001 % in isotoner Kochsalzlösung gelöst, Die in der Arbeit angegebenen Zahlen gelten nicht für Adrenalinhydrochlorid sondern für Adrenalin. Isoprenalinsulfat (Aludrin^R) wurde genauso verdünnt. Die später angegebenen Konzentrationen gelten nicht für Isoprenalinsulfat sondern für Isoprenalin. Wegen der kurzen Halbwertszeiten wurden beide Substanzen intraarteriell dauerinfundiert. Das perfundierte Minutenvolumen wurde dadurch nicht beeinflusst.

VI. Apparate

1. Schlauchpumpen: Verwendet wurden Rollpumpen, die eine pulsierende Strömung erzeugen. Die Stromstärke ließ sich kontinuierlich verstellen und über einen geeichten Geschwindigkeitsanzeiger direkt ablesen. Die verwendeten Schläuche bestanden aus Silicon.

2. Volumeter: Das Volumeter registrierte fortlaufend Änderungen des Blutvolumens in der Überlaufkammer und damit Volumenänderungen des Darmstückes (intra- oder extravasal). Es ist bei FELIX, REMIEN und HÄLLFRITZSCH (1971) näher beschrieben.

3. Thermistoren: Die Luftströmung in der Trachea maß ein Thermistor (FELIX 1962).

4. Infusionspumpen der Fa. Braun-Melsungen

5. 8- und 12-Kanalschreiber der Fa. Schwarzer

6. Messbrücken der Fa. Filbig Kg. München

7. Kristallmembranometer der Fa. S. W. Hansen,
Kopenhagen, zur Druckmessung

C Ergebnisse

=====

I. Untersuchungen an pharmakologisch unbeeinflussten Gefäßen

1. Statische Druck-Volumenbeziehungen

Bei der statischen Druck-Volumenbeziehung wird dasjenige Venenvolumen ermittelt, das zu einem bestimmten transmuralen Druck gehört (Sollvolumen). Der transmurale Druck wurde entweder durch den venösen Ausflußdruck verändert oder durch die Stromstärke. Im ersten Fall wurde die Perfusionsstärke, im zweiten Falle der venöse Ausflußdruck konstant gehalten.

Der transmurale Druck wurde stufenweise verändert. Dabei wurde das Sollvolumen nicht unmittelbar nach der Druckänderung erreicht, sondern erst nach ca. zwei Minuten. Deshalb wurde bei stufenweiser Erhöhung des Ausflußdruckes die Volumenmessung zwei Minuten nach Druckerhöhung vorgenommen.

Bei den Untersuchungen über die Abhängigkeit des Venenvolumens von der Perfusionsstärke wurden die Venen nach der Volumenmessung zudem gleichzeitig retrograd gefüllt, um die Füllung der Venen bei niedrigen Stromstärken zu beschleunigen.

a) Erhöhung des venösen Ausflußdruckes bei konstanter Stromstärke

Die Abhängigkeit des Venenvolumens vom Ausflußdruck zeigt Abb. 3.

Für diese statische Druck-Volumenkurve (Einzelmessung an einem einzelnen Tier) wurde zuerst das Venenvolumen bei 0 mm Hg, dann bei 6, 12, 21 und 29 mm Hg Ausflußdruck gemessen. Auf der Abszisse ist der Venendruck pV in mm Hg, auf der Ordinate das Venenvolumen (Vol) in ml/100 g Darm angegeben.

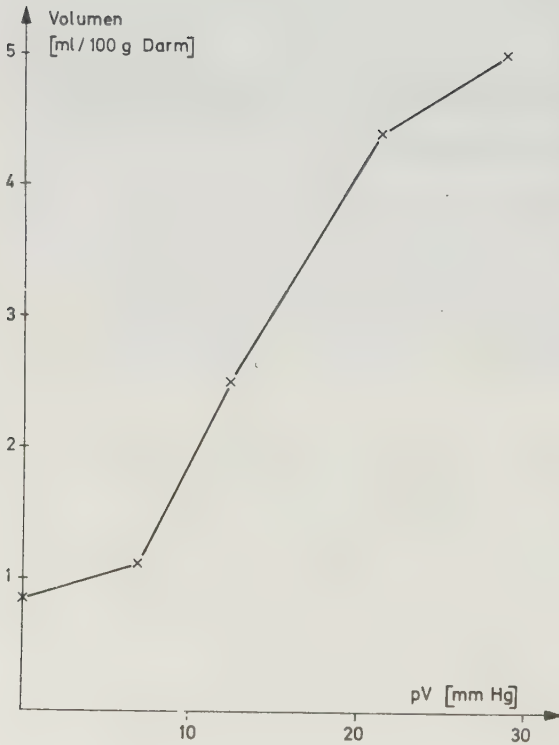


Abb. 3: Statische Druck-Volumenkurve bei konstanter Stromstärke und stufenweise von 0 auf 6, 12, 21 und 29 mm Hg erhöhtem Ausflußdruck. (Einzelmessung).
Abszisse: pV (venöser Ausflußdruck) in mm Hg
Ordinate: Venenvolumen in ml/100 g Darm

Die einzelnen Meßpunkte wurden zu einer Druck-Volumenkurve verbunden. Sie verläuft bei niedrigem Druck flach, hat einen steilen Teil zwischen 6 und 21 mm Hg und flacht bei höheren Drucken wieder ab.

Die Steigung der Verbindungslinien entspricht dabei der Dehnbarkeit (compliance) der Venen $E = \frac{\Delta V}{\Delta P}$

Die aus Versuchen an 5 Tieren berechnete Dehnbarkeit betrug

mm Hg	Dehnbarkeit	standard error
Venöser Ausflußdruck	ml/mm Hg	
5	0,09	0,02
15	0,14	0,03
25	0,08	0,01

Vor der Druck-Volumenbestimmung waren die Venen 2 min. lang mit einem Druck von 30 mm Hg vorgedehnt worden.

Auch aus dieser Berechnung geht hervor, daß das Druck-Volumendiagramm bei 15 mm Hg einen steileren Verlauf nimmt als bei höheren oder niedrigeren Drucken.

Die mittlere Perfusionsstärke bei diesen Versuchten betrug 6,7 ml/min. 100 g Darn (se $\pm$ 0,6).

b) Erhöhung der Stromstärke bei konstantem venösen Ausflußdruck
.....

Bei den Messungen über die Abhängigkeit des Venenvolumens von der Perfusionsstärke dauert die Wiederauffüllung der Venen nach der Volumenmessung bei niedrigen Stromstärken länger als zwei Minuten. Um diese Zeit abzukürzen und den gewünschten Ausflußdruck von Anfang an zu erhalten, wurden die Venen nach Wiedereinschalten der Perfusionspumpen zugleich retrograd gefüllt. Dies ging ohne Schwierigkeiten, da die Darmvenen keine Venenklappen besitzen. Vor jeder Volumenmessung wurde drei Minuten mit der gewünschten Stromstärke perfundiert und der venöse Ausflußdruck während dieser Zeit konstant gehalten. Die Messungen wurden mit veränderter Stromstärke wiederholt.

Abb. 4 zeigt die Abhängigkeit des Venenvolumens von der Stromstärke bei konstantem Ausflußdruck. Das Venenvolumen nahm mit der Perfusionsstärke zu, gleichgültig, ob der Ausflußdruck 0, 5, 10 oder 15 mm Hg betrug. Die Verdoppelung der Stromstärke von 5 auf 10 ml/min · 100 g Darm vermehrte in allen Fällen den Gefäßinhalt; im Mittel betrug die Zunahme 20 %. Untersucht wurden fünf Tiere.

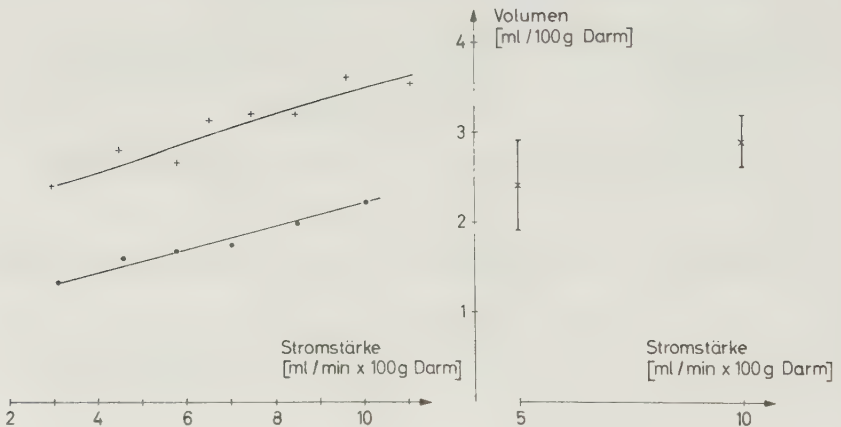


Abb. 4: Zunahme des Venenvolumens bei steigender Perfusionsstärke und konstantem Ausflußdruck

Abszisse: Strömung in ml/min · 100 g Darm

Ordinate: Volumen in ml/100 g Darm

Linke Seite: Zwei Kurven mit 5 mm Hg (untere) und 10 mm Hg

Ausflußdruck (obere) von zwei verschiedenen Tieren

Rechte Seite: Mittelwerte mit standard error aus fünf Messungen an fünf verschiedenen Tieren. Der Ausflußdruck lag zwischen 0 und 15 mm Hg. In allen Fällen nahm das Venenvolumen bei Verdoppelung der Stromstärke zu.

c) Vergleich der Druck-Volumenkurve bei Strömung mit der

 Druck-Volumenkurve bei Strömungsstillstand

Druck-Volumenkurven bei Strömung und bei Strömungsstillstand wurden folgendermaßen untersucht:

Der Darm wurde mit der gewünschten Stromstärke (im Mittel 6,7 ml/min . 100 g Darm) drei Minuten bei konstantem Ausflußdruck perfundiert (Teil A in Abb. 5). Dann wurde die Perfusion abgestellt und die Volumenänderung des Darms während

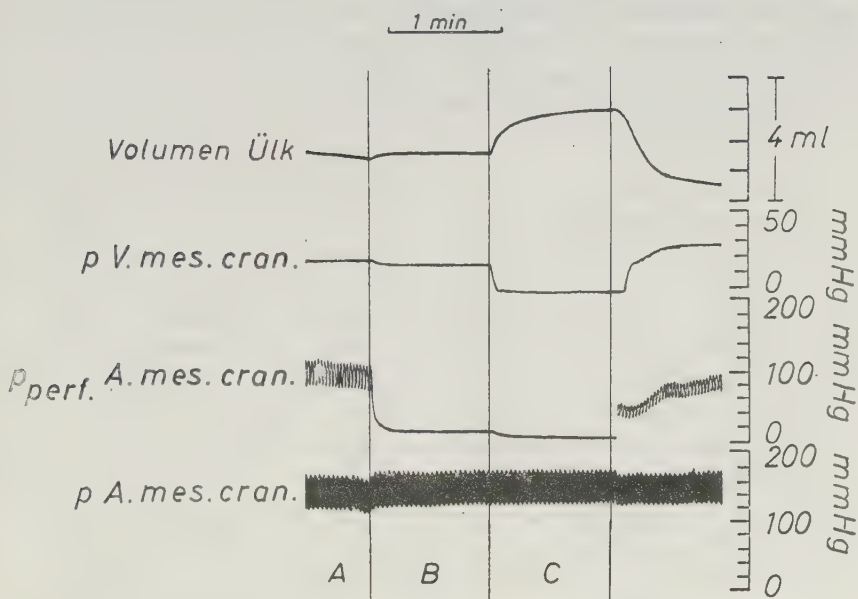


Abb. 5: Gewinnung der Meßwerte zum Vergleich der Druck-Volumenkurve bei Strömung und bei Strömungsstillstand. Nach drei Minuten strömungskonstanter Perfusion bei konstantem Ausflußdruck (Teil A) wird die Perfusion abgestellt, und die während der folgenden Minute (Teil B) auftretende Blutvolumenänderung in der Ülk abgelesen. Dabei entspricht einem Anstieg des Volumens in der Überlaufkammer (Volumen Ülk) einer Verminderung des Darmvolumens. Anschließend wurde das Venenvolumen bei Strömungsstillstand bestimmt (Teil C der Abb.).

der folgenden Minute (Teil B in Abb. 5) abgelesen. Die Überlaufkammer wurde in ihrer Höhe nicht verändert. Damit blieb der Druck an der Mündungsstelle in der Ülk konstant. Der Einfluß des Schlauchwiderstandes (vgl. Methodik) wurde bei den folgenden Werten eliminiert, so daß die aufgeführten Meßergebnisse für einen konstanten venösen Ausflußdruck gelten.

Die in Abb. 6 graphisch wiedergegebene Volumenänderung gibt an, wie sich die Summe aus intra- und extravasalem Volumen des Darms (= Darmvolumen) ändert, wenn die Perfusionspumpe eine Minute lang abgeschaltet wird und der Druck am Venenende während dieser Zeit konstant bleibt.

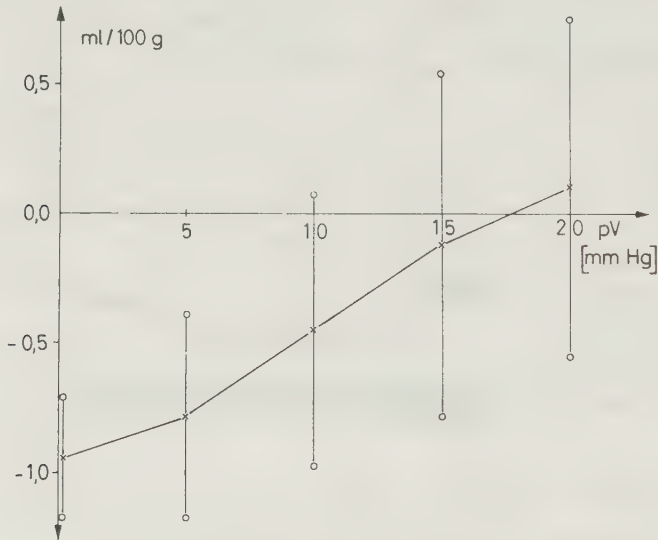


Abb. 6: Volumenänderung des Darms (= intra plus extravasales Volumen) binnen einer Minute nach Abschalten der Pumpen. Werte aus acht Kurven von drei Katzen mit standard error;

Abszisse: venöser Ausflußdruck (mm Hg)

Ordinate: Volumenänderung des Darms (ml/100 g Darm) während der ersten Minute Pumpenstillstand.

Eine Minute nach Pumpenstillstand wurde das Venenvolumen bei Strömungsstillstand bestimmt (Teil C in Abb. 5). Die Messungen erfolgten bei venösen Ausflußdrucken zwischen 0 und 30 mm Hg.

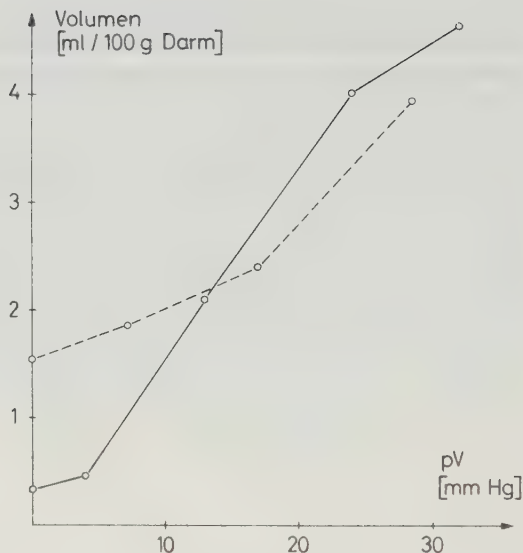
Das Darmvolumen während der ersten Minute Pumpenstillstand nahm beim niedrigsten Venendruck (0 mm Hg) am stärksten ab (Abb. 6). Die Abnahme wurde umso kleiner, je höher der venöse Ausflußdruck war. Bei 18 mm Hg war das Darmvolumen nach einer Minute so groß wie bei Beginn des Pumpenstillstands. Dies kommt daher, daß mit ansteigendem Venendruck während dieser Zeit zunehmend intravasale Flüssigkeit filtrierte wird. Bei ca. 18 mm Hg nun gleichen sich offenbar die Venenvolumenabnahme bei Wegfall der Perfusion und die Filtration während einer Minute in den extravasalen Raum aus.

Mit den Messwerten ist ein Vergleich der Druck-Volumenkurve bei Strömungsstillstand und bei Strömung näherungsweise möglich (Abb. 7).

Hierfür wurde in die Abb. zuerst eine Druck-Volumenkurve bei Strömungsstillstand eingezeichnet. Zu diesen Messwerten wurde die Volumenänderung des Darms während der ersten Minute Pumpenstillstand addiert. Nimmt man an, daß die Darmvolumenänderung beim Abschalten der Pumpen während der ersten Minute Pumpenstillstand der Differenz des Venenvolumens zwischen Perfusion und Strömungsstillstand entspricht (was nur in grober Annäherung möglich ist), so ergibt sich daraus die zugehörige näherungsweise Druck-Volumenkurve bei Strömung (gestrichelter Kurvenzug).

Aus Abb. 7 geht hervor, daß das Venenvolumen bei einem Ausflußdruck von 0 mm Hg bei Strömung fast ebenso groß ist wie das Venenvolumen bei Strömungsstillstand und einem Venendruck von 8 mm Hg.

Abb. 7: Druck-Volumenkurve bei Strömungsstillstand (durchgezogene Kurve) und näherungsweise Druck-Volumenkurve bei Perfusion (gestrichelte Kurve). Einzelheiten siehe Text. Abszisse: venöser Ausflußdruck (mm Hg) Ordinate: Venenvolumen (ml/100 g Darm)
Die Kurven stammen von einem einzigen Versuch. Die Perfusionsstärke lag bei 7,5 ml/min · 100 g



d) Unterschied der Druck-Volumenbeziehung bei stufenweiser Druckerhöhung und Drucksenkung

Untersucht wurde, ob bei stufenweiser Senkung des venösen Ausflußdruckes beim gleichen Druck auch die gleichen Volumina erreicht werden, wie bei der vorangegangenen stufenweisen Erhöhung. Etwaige Unterschiede müssen bekannt sein, da sie bei der Beurteilung von Pharmakonwirkungen zu berücksichtigen sind.

Gemessen wurde zuerst das Venenvolumen beim Ausflußdruck Null, dann bei stufenweiser Druckerhöhung (aufsteigender Schenkel der Druck-Volumenkurve = Dehnungskurve) und anschließend wieder bei stufenweiser Drucksenkung (absteigender Schenkel der Druck-Volumenkurve = Entdehnungskurve).

Abb. 8 veranschaulicht den Druckablauf für eine vollständige Druck-Volumenbestimmung, die insgesamt ca. 20 Min. benötigte.

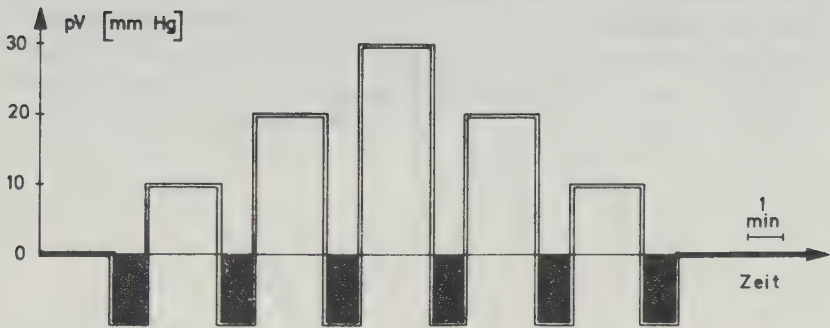


Abb. 8: Folge der venösen Ausflußdrucke zur Messung des Unterschiedes der Druck-Volumenbeziehung bei stufenweiser Druckerhöhung und Drucksenkung. Bei den negativen Ausflußdrücken steht die Perfusionspumpe still und das intravasale Volumen wird bestimmt.

Abszisse: Zeit

Ordinate: Venendruck (mm Hg)

Ein Beispiel für eine derartige Druck-Volumenkurve geben die Werte der Abb. 9 wieder. Bei stufenweiser Druckerhöhung nimmt die Steigung der Dehnungskurve bis zu einem Druck von 32 mm Hg zu. Die Volumina waren bei Drucksenkung bei jedem Ausflußdruck größer als bei Druckerhöhung. Der Unterschied bei 0 mm Hg ist gering.

13 Minuten nach Messung der ersten Druck-Volumenkurve wurden die Venenvolumina in derselben Reihenfolge ein zweites Mal bestimmt (Abb. 9 b). In der Zwischenzeit herrschte ein Ausflußdruck von rund 5 mm Hg.

Das Kurvenbild der Abb. 9 a und 9 b ist unterschiedlich. Die Dehnungskurve in Abb. 9 a wird mit zunehmendem Venendruck ständig steiler. Der Abstand zur Entdehnungskurve ist verhältnismäßig groß. Demgegenüber besitzt die Dehnungskurve bei Wiederholung (Abb. 9 b) einen Wendepunkt zwischen

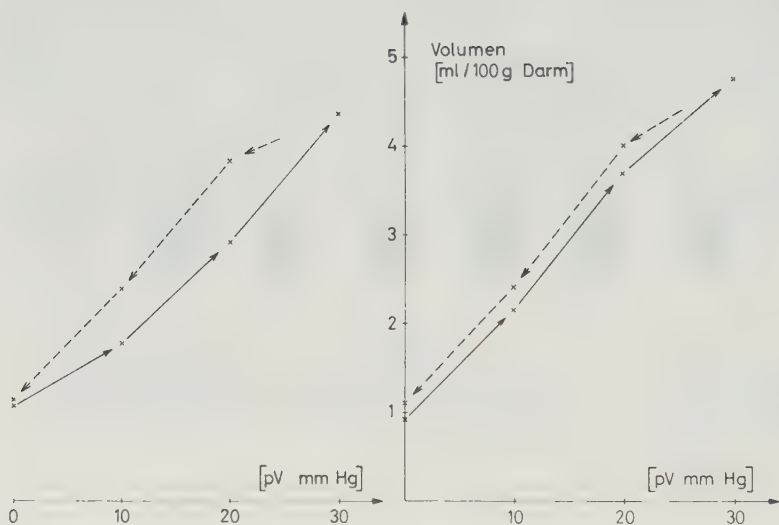


Abb. 9 a (links): Druck-Volumenkurve mit auf- und absteigendem Schenkel (Dehnungs- bzw. Entdehnungskurve) zu Versuchsbeginn. Die Meßreihenfolge ist durch Pfeile gekennzeichnet; die Dehnungskurve ist durchgezogen, die Entdehnungskurve gestrichelt gezeichnet.

Abb. 9 b (rechts): Druck-Volumenmessung mit Dehnungs- bzw. Entdehnungskurve bei wiederholter Messung am gleichen Tier.

Abszisse: venöser Ausflußdruck pV (mm Hg)

Ardinate: Venenvolumen (ml/100 g Darm)

10 und 20 mm Hg Ausflußdruck, d.h. bei darüberliegenden Ausflußdrucken nimmt die Steigung der Dehnungskurve wieder ab. Die Dehnungskurve liegt jetzt näher der Entdehnungskurve und hat sich auch in der Form dieser angepaßt.

Bei neun derartigen pV-Bestimmungen waren die Volumina bei Entdehnung immer größer als die Werte bei Dehnung. Jedoch war der Abstand bei Wiederholung kleiner. Es war aber auch noch nachweisbar, wenn die Bestimmung ein 2. oder 3. Mal durchgeführt worden war.

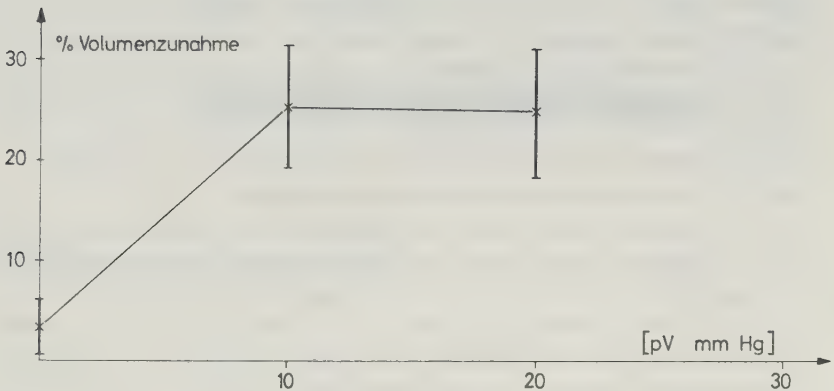


Abb. 10: Zunahme der Venenvolumina der Entdehnungskurve gegenüber der Dehnungskurve. Der Abstand ist ausgedrückt in % des Wertes der Dehnungskurve beim Ausflußdruck 10 mm Hg. (= 100 %).

Zusammengefaßt sind Werte aus 9 Versuchen mit standard error. Abszisse: venöser Ausflußdruck pV (mm Hg)
Ordinate: Volumenzunahme, ausgedrückt in % des Volumenwertes der Dehnungskurve bei 10 mm Hg.

Der Abstand zwischen auf- und absteigendem Schenkel von neun solchen Druck-Volumenkurven (1. und 2. Messungen) wurde in Abb. 10 graphisch dargestellt. Dazu wurde für die Venendrucke 0, 10 und 20 mm Hg die Volumendifferenz zwischen den beiden Kurventeilen in ml berechnet. Diese Differenz wurde dann ausgedrückt in Prozent des Wertes der Dehnungskurve beim Ausflußdruck 10 mm Hg.

Bei einer stufenweisen Druckerhöhung von 0 auf 30 mm Hg und anschließender stufenweiser Drucksenkung lag der größte Volumenunterschied bei einem venösen Ausflußdruck zwischen 10 und 20 mm Hg. Da das Venenvolumen bei 30 mm Hg nur bei der Dehnung, nicht aber bei der Entdehnung gemessen wurde, konnte hier kein Unterschied berechnet werden. Abb. 9 zeigt, daß auch das Volumen bei 30 mm Hg bei der zweiten Messung von 4,4 auf 4,8 ml/100 g zugenommen hatte, daß die Vene also auch bei 30 mm Hg gedehnt wurde.

Das in Abb. 9 a und 9 b wiedergegebene Ergebnis wurde durch einige andere Versuche bestätigt, in denen nicht die ganze pV-Bestimmung ermittelt, sondern nur stichprobenartige Messungen gemacht wurden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß das Venenvolumen stark von der vorhergehenden Druckbelastung abhängt.

2. Füllungszeit der Venen bei Druckerhöhung (dynamisches Verhalten)

Festgestellt werden sollte, wie lange das Venenvolumen nach einer plötzlichen Erhöhung des Ausflußdruckes zunimmt, d.h., wie lange es dauert, bis das Sollvolumen erreicht ist.

Hierzu wurde der venöse Ausflußdruck von 0 mm Hg innerhalb weniger Sekunden auf 12 mm Hg erhöht und anschließend das Volumen nach der Zeit t gemessen. Die Zeiten für t sind aus Abb. 12 zu entnehmen; sie waren z.B. 0,15 oder 30 Sekunden.

Abb. 11 gibt eine Originalmessung aus diesen wieder.

Abb. 12 zeigt, wie rasch die Venen bei Druckerhöhung das zusätzliche Volumen aufnehmen. Nach 60 Sekunden sind bereits rund 94 % des Sollvolumens erreicht, nach zwei Minuten rund 97 %. Das Sollvolumen wurde fünf Minuten nach der Druckerhöhung gemessen.

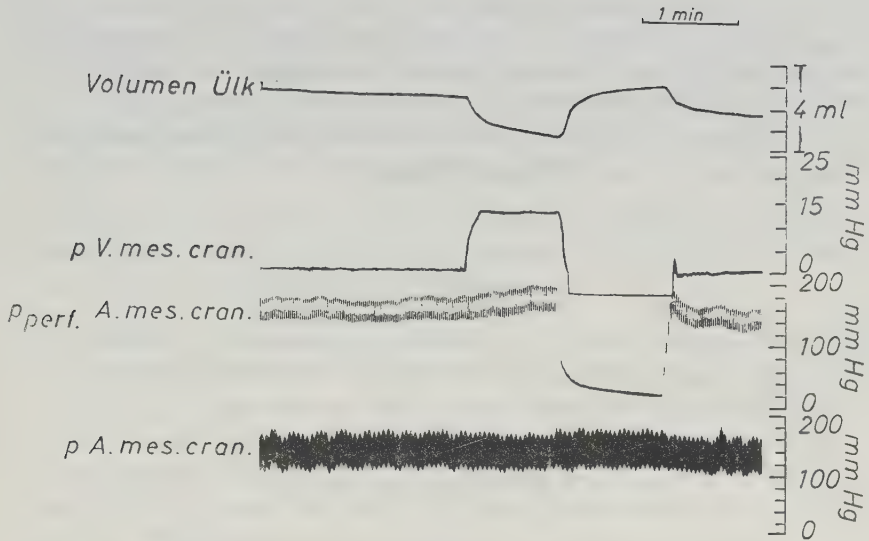


Abb. 11: Bestimmung der Füllungszeit der Venen nach Erhöhung des venösen Ausflußdrucks.

60 sec nach Druckerhöhung von 0 auf 12 mm Hg wurde das intravasale Volumen bestimmt.

Volumen Ülk.: Blutvolumen in der Überlaufkammer. Einer Zunahme des Blutvolumens in der Ülk entspricht einer Volumenabnahme des Darmes und umgekehrt.

pV. mes. cran.: venöser Ausflußdruck

p Perf. A. mes. cran.: Perfusionsdruck

pA. mes. cran.: Blutdruck der Katze

Die gefundenen Werte lassen sich mit einer Hyperbelfunktion beschreiben:

$$Vz_t = \frac{Vz_{\max} \cdot t}{K_{1/2} + t}$$

mit Vz_t = zum Zeitpunkt t erreichte Volumenzunahme in Prozent der gemessenen maximalen Volumenzunahme

$Vz_{\max}$ = die größte nach der Formel zu erwartende Volumenzunahme

$K_{1/2}$ = Konstante die angibt, nach welcher Zeit (sec) 50% der Volumenzunahme erfolgt sind

t = Zeit (sec)

$V_{z_{\max}}$ und $K_{1/2}$ wurden mit dem Gauß-Newtonschen Iterationsverfahren bestimmt (KRÜGER-THIEMER, SCHLENDER und SEYDEL 1963). Es ergab sich für $V_{\max}$ 99,00 % ($se \pm 0,80$) und für $K_{1/2}$ 3,98 sec ($se \pm 0,38$). Die durch diese Parameter bestimmte Funktion ist in Abb. 12 eingezeichnet.

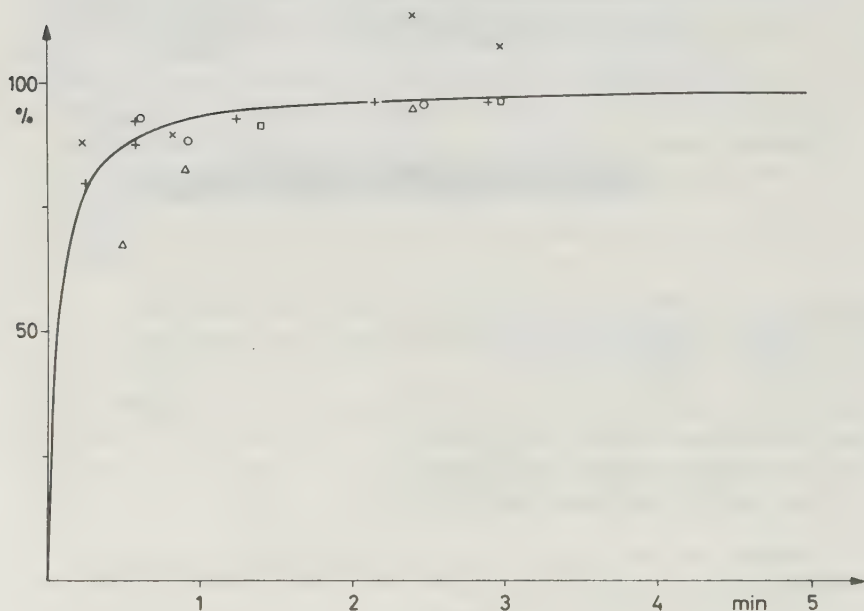


Abb. 12: Füllungszeit der Vene

Die Abb. zeigt die Venenvolumenzunahme bei plötzlicher Erhöhung des venösen Ausflußdrucks von 0 auf 12 mm Hg. 0 % entspricht dem Ausgangsvolumen beim Druck 0 mm Hg. 100 % entspricht der in fünf Minuten erreichten Venenvolumenzunahme. Der eingezeichnete Kurvenverlauf entspricht der Hyperbel

$$\frac{99,00 \cdot t}{3,98 + t} = Vz_t \quad (\text{s. Text}).$$

Die verschiedenen Symbole entsprechen Meßergebnissen an verschiedenen Tieren.

Abszisse: Zeit t in Minuten

Die Ordinate gibt an, wieviel Prozent der Volumenzunahme bereits erfolgt sind.

II. Beeinflussung des Venentonus durch Adrenalin und Isoprenalin

Wie bereits beschrieben, hängt beim gleichen venösen Ausflußdruck das Venenvolumen stark davon ab, ob die Venen durch unphysiologisch hohe Drucke gedehnt wurden.

Um solche Veränderungen auszuschließen und damit für die Untersuchung der Pharmakonwirkung konstante Bedingungen zu haben wurde folgendermaßen vorgegangen:

Vor Beginn aller Messungen wurden die Darmgefäße mit dem höchsten bei der Druck-Volumenmessung angewandten Druck, also etwa 30 mm Hg, vorgedehnt. Nach einer Pause von 10 Minuten ermittelten wir die Druck-Volumenbeziehung. Etwa fünf Minuten später begann die Infusion des Pharmakons und nach weiteren fünf Minuten, wenn die volle Wirkung eingetreten war, wurde die Druck-Volumenmessung während der Pharmakoninfusion durchgeführt. Dann wurde die Dauerinfusion abgeschaltet und 10 Minuten darauf folgte zur Kontrolle der ersten Druck-Volumenmessung eine zweite.

Die Mittel der beiden Kurven vor und nach Pharmakoninfusion dienten als Kontrolle.

Das jeweilige Volumen der Kontrolle bei 10 mm Hg diene als Bezugsgröße. Es wurde 100 % gesetzt. Die anderen Volumewerte wurden in % davon ausgedrückt. Dadurch konnten die Änderungen an verschiedenen großen Darmstücken mit unterschiedlichen Venenvolumina verglichen werden.

1. Beeinflussung des Venentonus durch Adrenalin

Pro Minute wurden zwischen 2,0 und 6,0 μg Adrenalin pro 100 g Darm in die A. mes. cran. infundiert.

Eine Originalregistrierung der ersten Minute nach Beginn der Dauerinfusion bei einem Ausflußdruck von 3 mm Hg zeigt Abb. 13. Der Perfusionsdruck stieg zuerst rasch an, fiel jedoch nach einer halben Minute langsam wieder ab. Innerhalb einer halben Min.

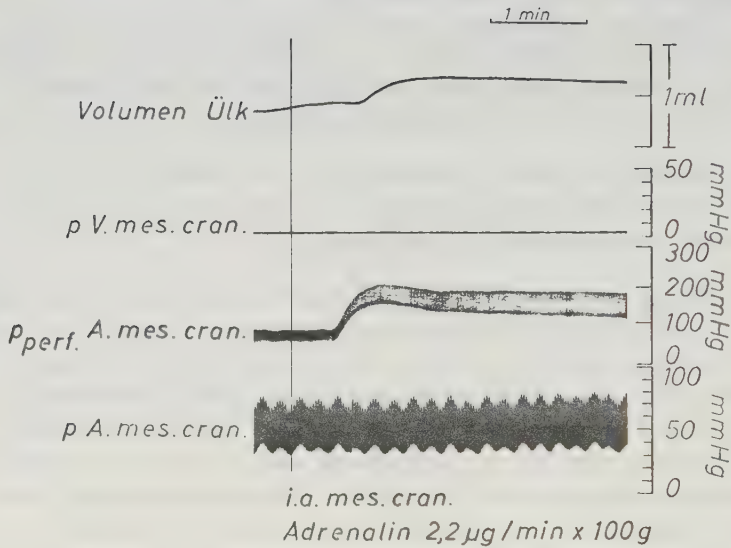


Abb. 13: Originalregistrierung einer Reaktion zu Beginn der Adrenalin dauerinfusion bei einem venösen Ausflußdruck von 3 mm Hg. Das Venenvolumen sank (Zunahme von Volumen Ülk), der Perfusionsdruck $P_{\text{Perf.}}$ stieg zuerst stark an und fiel dann langsam wieder ab.

kontrahierte sich die Vene (rascher Anstieg des Blutvolumens in der Ülk = Volumen Ülk).

Bei Venendruck von 10 mm Hg und darüber wirkte Adrenalin wie erwartet konstriktorisch. Die Ergebnisse aus den Druck-Volumenkurven von sieben Versuchen an vier Tieren sind für den Druckbereich von 10 bis 30 mm Hg in der Abb. 14 mit Mittelwerten und standard error angegeben. Bei einer mittleren Adrenalin dosis von $3,3 \mu\text{g}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ Darm betrug der durchschnittliche Perfusionsdruckanstieg 170 %. Eine weitere Kurve aus einem Versuch in dem ausnahmsweise die sehr hohe Dosis $6,0 \mu\text{g}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ Darm infundiert wurde, ist getrennt eingezeichnet. Da hierbei die Venenvolumenabnahme weitaus stärker war, genügte offenbar

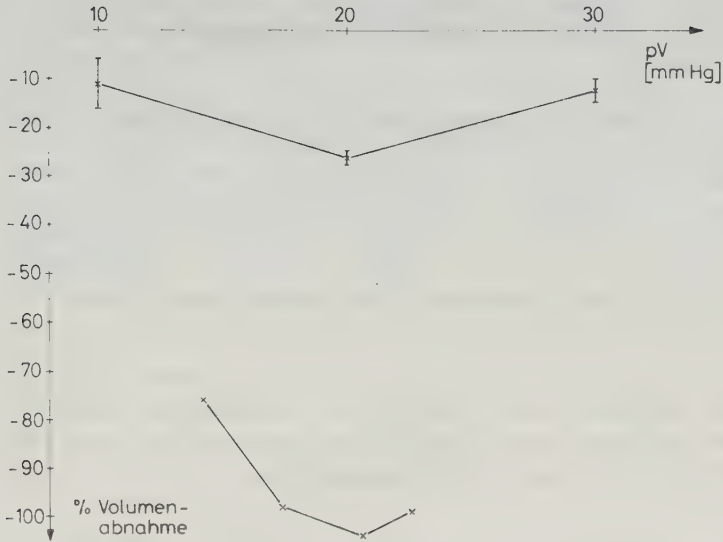


Abb. 14: Änderung des Venenvolumens unter Adrenalininfusion.

Abszisse: Venöser Ausflußdruck pV in mm Hg.

Ordinate: Abnahme des Venenvolumens gegenüber der Kontrolle, bezogen auf das Volumen der Kontrollkurve bei 10 mm Hg.

Der obere Kurvenzug mit standard error stammt von sieben Versuchen an vier Tieren mit einer mittleren Dosis von $3,3 \mu\text{g}/\text{min} \cdot 100 \text{ g Darm}$; der untere von einem Tier, bei dem ausnahmsweise die sehr hohe Dosis von $6,0 \mu\text{g}/100 \text{ g Darm}$ angewendet wurde.

die Dosis von $3,3 \mu\text{g}$ noch nicht für eine maximale Venentonisierung.

Die größte Volumenabnahme unter der Adrenalininfusion ergab sich bei einem venösen Ausflußdruck von 20 mm Hg. In zwei Versuchen, in denen der Druck noch über 30 mm Hg erhöht wurde, ließ sich bis 37 mm Hg der tonisierende Effekt nachweisen.

Nicht eindeutig dagegen war die Adrenalinwirkung auf das Venen-

volumen bei venösen Ausflußdrucken unter 5 mm Hg, die an drei Tieren untersucht wurde. Die Ergebnisse:

	Zahl der Messungen	Volumen- abnahme	keine Änderung	Volumen- zunahme
1. Tier	1	1		
2. Tier	2	1	1	
3. Tier	2		1	1

Aus der Tabelle geht hervor, daß sich das bei einem Venendruck unter 5 mm Hg gemessene Venenvolumen durch Adrenalin nicht in allen Versuchen gleichsinnig verändert.

Auch die Änderung des kontinuierlich registrierten Darmvolumens zu Beginn der Adrenalin dauerinfusion war nicht einheitlich. Unter 5 mm Hg Ausflußdruck ergab sich:

	Zahl der Applikationen	Volumen- abnahme	keine Änderung	Volumen- zunahme
1. Tier	6		6	
2. Tier	2	2		
3. Tier	1	1		
4. Tier	2		1	1
5. Tier	1	1		
6. Tier	2	2		

Die Tabelle zeigt, daß sich bei einem Ausflußdruck unter 5 mm Hg durch die Infusion von Adrenalin das Venenvolumen bei 4 von 6 Tieren verminderte. Bei 2 Tieren war dies nicht nachweisbar.

Die Reaktionen wurden nach langer Versuchsdauer schwächer. So bewirkte dieselbe Dosis in einem Versuch lediglich 6 und 8 Stunden nach Operationsende, nicht mehr jedoch nach 9 Stunden eine Abnahme des Venenvolumens bei 20 mm Hg, dem

Druckbereich der größten Volumenänderung. Diese Kurve wurde nicht verwertet.

2. Beeinflussung des Venentonus durch Isoprenalin

Die Isoprenalinindosierung betrug $1,4 - 4,8 \mu\text{g}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ Gewebe. Die Infusionen dauerten ca. 15 Minuten.

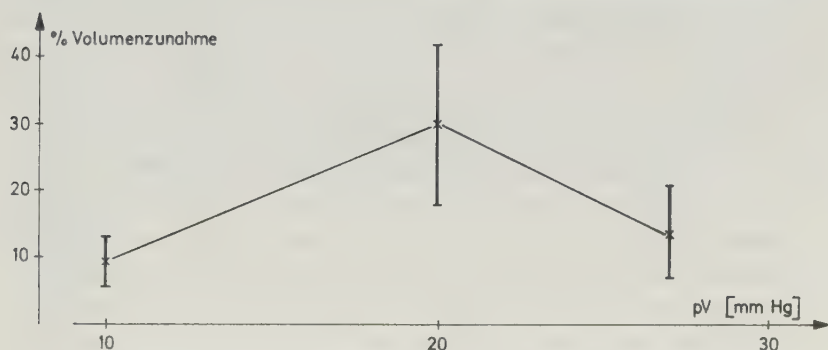


Abb. 15: Zunahme des Venenvolumens unter Isoprenalinindauerinfusion

Abszisse: venöser Ausflußdruck pV (mm Hg)

Ordinate: Venenvolumenzunahme bezogen auf das Volumen der Kontrollkurve bei 10 mm Hg Ausflußdruck

Bei Venendruck von 10 mm Hg und höher wirkte Isoprenalin wie erwartet venendilatatorisch. In Abb. 15 wurden für den Druckbereich von 10 bis 27 mm Hg die Ergebnisse der Druck-Volumenkurven von sechs Infusionen an fünf Tieren zusammengefaßt. Die mittlere Dosis war $2,8 \mu\text{g}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ Darm. Angegeben ist die Volumenzunahme nach Isoprenalin gegenüber der Kontrolle in % des Volumens der Kontrolle bei 10 mm Hg Ausflußdruck.

In diesen sechs Versuchen fiel der Perfusionsdruck während der Isoprenalinindauerinfusion durchschnittlich um 46 % ab.

Das Venenvolumen unter Isoprenalin nahm bei 20 mm Hg am stärksten zu; bei tieferen und höheren Drucken ist die Volumenänderung kleiner; in drei Versuchen wurde der Ausflußdruck noch weiter bis 31 mm Hg erhöht; die Venendilatation war dabei nochmals geringer.

Überraschend waren die Ergebnisse bei venösen Ausflußdrucken unter 5 mm Hg. Bei vier von fünf direkten Messungen des Venenvolumens nahm das intravasale Volumen ab, in nur einem Fall zu (fünf verschiedene Tiere).

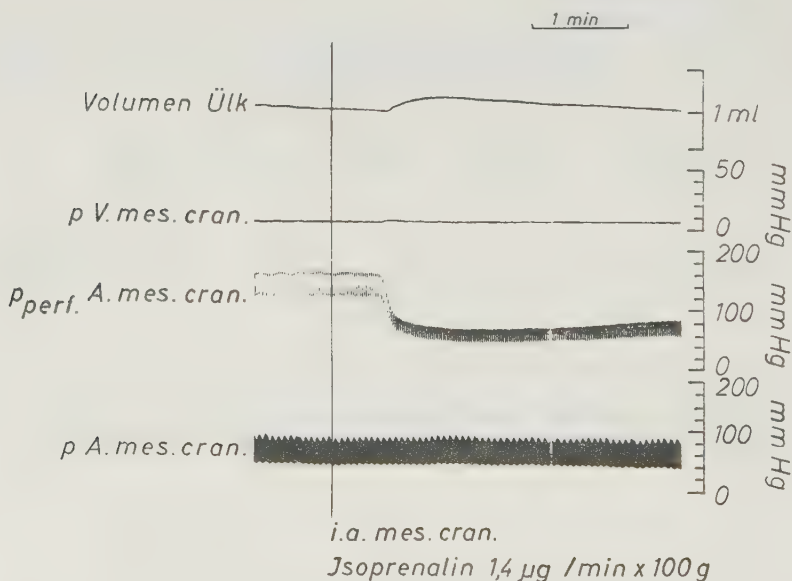


Abb. 16: Reaktion zu Beginn einer Isoprenalindauerinfusion bei einem venösen Ausflußdruck von 4 mm Hg. Das Blutvolumen in der Überlaufkammer (Volumen Ülk) nahm zu, d.h. das Darmvolumen verminderte sich; der Perfusionsdruck fiel, der Blutdruck der Katze veränderte sich nicht.

Die Änderung des kontinuierlich registrierten Darmvolumens zu Beginn der Isoprenalindauerinfusion führte bei fünf Tieren zu einer Volumenabnahme, bei einem Tier zu keiner Volumenänderung und bei einem weiteren zu einer Volumenzunahme.

Abb. 16 zeigt eine Originalregistrierung der Isoprenalinwirkung während der ersten drei Minuten Dauerinfusion bei 4 mm Hg venösem Ausflußdruck.

Der Perfusionsdruck fiel stark ab. Überraschenderweise nahm das Darmvolumen kurzfristig ab. Wegen der kurzen Dauer (die Reaktion ist nach einer halben Minute beendet) beruht dies vermutlich auf einer Abnahme des Venenvolumens.

Nicht verwertet für die vorhergehenden Abbildungen und Tabellen wurden zwei Versuche. In dem einen verhinderten starke rhythmische Darmkontraktionen eine extrakte Volumenmessung. In dem zweiten Versuch wirkten weder Adrenalin noch Isoprenalin in den sonst verwendeten Dosen auf das Venenvolumen. Lediglich der Einfluß auf die Widerstandsgefäße war noch nachweisbar. Vermutlich kam es hier im Versuchsverlauf zu einer Darmschädigung durch Hypoxie oder zum Wirkungsverlust der verwendeten Pharmaka durch Acidose.

D Diskussion

=====

I. Diskussion der Methodik der Venenvolumenmessung

Bei der Bestimmung des intravasalen Volumens mit unserer Methode überlagern sich wie bei der plethysmographischen Untersuchung zwei Vorgänge: Einmal ändert sich das intravasale Volumen und zum anderen der Flüssigkeitsaustausch mit dem Gewebe.

Wird die Pumpe abgeschaltet und der venöse Ausflußdruck gesenkt, steigt das Volumen in der Überlaufkammer zuerst rasch an (s. Abb. 2). Dieser Kurventeil ist hauptsächlich auf die Abnahme des intravasalen Volumens zurückzuführen (PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA 1948).

Der sekundenschnelle Abfall des extracorporal gemessenen 'venösen Ausflußdruckes' auf negative Werte entspricht nicht den tatsächlichen venösen Druckverhältnissen. Durch das Kollabieren der Venen an der Ausflußstelle, das wir einige Male am offenen Abdomen beobachtet haben, wird im Gefäß ein geringer positiver Druck aufrechterhalten. Dabei steigt der Ausflußwiderstand an. Dies untersuchten schon früher am Modell HOLT (1941) und in vivo NEDOPIL, FELIX und REMIEN (1974).

Bei sehr geringen Stromstärken ist die kollabierte Strecke verhältnismäßig lang (HOLT 1941). Da im weiteren Verlauf des Auslaufs die Stromstärke immer mehr abnimmt, kann somit eine zunehmend längere Strecke kollabieren und das damit freiwerdende Volumen ins Üik abfließen. Nach unseren Beobachtungen erfaßt dieser Vorgang zumindest die von den Darmschlingen abführenden Mesenterialvenen. Aus den kleineren Venen und den Arterien fließt so lange Blut nach, wie die Druckdifferenz den Widerstand des kollabierenden Gefäßes überwinden kann.

Das nun noch vorhandene Restvolumen wird bei dieser Methode nicht erfaßt und entsprechend auch nicht seine etwaigen Veränderungen. Nach Ergebnissen von MANZ (1975) beträgt dieser Rest etwa 25 % des Gesamtvolumens.

Nach der raschen nichtlinearen Volumenzunahme im Ülk steigt das Volumen allmählich geradlinig an; dieser zweite Abschnitt spiegelt die Nettoabsorption aus dem Interstitium als Folge des abgefallenen Kapillardruckes wieder. Diese absorbierte Gewebsflüssigkeit drängt sich in die Kapillaren und den Beginn der venösen Strombahn. Dadurch entsteht ein geringer Druckgradient zur Abflußstelle, und es läuft jeweils so viel Blut aus dem Perfusionsgebiet ab wie Gewebsflüssigkeit netto absorbiert wird. Damit bleibt das erwähnte Restvolumen mengenmäßig unverändert; es ändert sich lediglich seine Zusammensetzung, es kommt zur Blutverdünnung.

Die reabsorbierte Menge hängt ab von der Zeit. Deswegen können verschiedene Volumenmessungen am selben Tier nur verglichen werden, wenn der Volumenwert immer zum gleichen Zeitpunkt abgelesen wird. Eine weitere Voraussetzung ist auch ein gleichbleibender Filtrationskoeffizient (CFC); sie ist zumindest erfüllt, solange keine Pharmaka verwendet werden.

Der Anteil der Reabsorption am abgelesenen Volumen steigt mit Verlängerung des Intervalls zwischen Pumpenschalten und Ablesen der Volumenänderung. Andererseits wird das Volumen umso vollständiger erfaßt, je länger es auslaufen kann.

Um die anoxische Darmbeeinflussung gering zu halten und trotzdem das Venenvolumen möglichst vollständig zu erfassen, wurde eine Auslaufzeit von einer Minute gewählt.

Nehmen wir an, daß Venenfüllung und Entleerung gleich rasch erfolgen, so können wir die in Kapitel C III für die Venenfüllung gefundene Beziehung auf die Venenentleerung

anwenden. Es werden dann bei einer Minute Auslaufzeit ca. 93 % des mobilisierbaren Venenvolumens erfaßt; wegen der von der Druckdifferenz abhängigen Halbwertszeit für die Volumenänderung (JOHNSON 1963) bei niedrigen Venendruckten etwas mehr als bei hohen.

Da 75 % (MALL 1888) bis 84 % (WIEDEMANN 1963) des intravasalen Volumens auf die Venen entfallen, muß der größte Teil des beim Auslauf gemessenen Volumens aus diesem Bereich stammen. Wegen der wesentlich geringeren Dehnbarkeit der Arterien müssen die bei der Bestimmung von Druck-Volumenkurven registrierten Volumenänderungen auf das venöse System bezogen werden (vgl. JOHNSON und HANSON 1963).

II. Untersuchungen an pharmakologisch unbeeinflussten Gefäßen

1. Statische Druck-Volumenbeziehungen

a) Erhöhung der Stromstärke bei konstantem venösen Ausflußdruck
.....
.....

Abb. 4 zeigt, daß mit der Verdoppelung der Strömungsgeschwindigkeit von 5 auf 10 ml/min . 100 g Darm das Venenvolumen um über 20 % zunimmt.

Unter physiologischen Verhältnissen beeinflusst eine Widerstandsänderung die Durchblutung. Mit der Durchblutung ändert sich passiv das Venenvolumen; denn die Strömungsänderung führt über eine Änderung des Druckabfalls entlang der Gefäße (in unserem Versuch bei konstantem Ausflußdruck) zu einer Zu- oder Abnahme des mittleren Venendrucks und damit zu einer Änderung des Venenvolumens.

Beeinflussen Pharmaka einzig den Strömungswiderstand, also hauptsächlich die Arteriolen, so können sie bei druckkonstanter, also physiologischer Durchblutung über eine strömungspassive Änderung des Venenvolumens eine aktive Venentonisierung oder -dilatation vortäuschen. (Dies ist von umso größerer Bedeutung als sich die Volumenänderungen aus beiden Ursachen in denselben Größenordnungen bewegen.)

Die hier angewendete Untersuchungsmethode mit konstanter Perfusionstärke schaltet diesen Fehler aus. Lediglich die bei hohen Ausflußdrücken beachtliche Nettofiltration führt zu einer Strömungsabnahme im venösen Schenkel. Da es dazu jedoch mit und ohne Pharmakon bei allen Druck-Volumenmessungen kommt, folgt daraus keine Verfälschung der aus der vergleichenden Beurteilung von Druck-Volumenkurven gewonnenen Ergebnisse.

b) Vergleich der Druck-Volumenkurve bei Strömung mit der
.....
Druck-Volumenkurve bei Strömungsstillstand.
.....

Die Perfusion erzeugt einen hydrostatischen Druck, der zu einer Steigerung des Venenvolumens führt. Mit der hier angewandten Methode läßt sich diese Zunahme für die Ausflußdrucke 0 und 15 mm Hg berechnen.

Wenn die Venen kollabiert sind, wirkt sich eine weitere Drucksenkung nicht mehr auf das Venenvolumen aus (NEDOPIL, FELIX und REMIEN 1974). Deshalb kann man davon ausgehen, daß beim venösen Ausflußdruck Null während einer Minute Pumpenstillstand ebenso viel Flüssigkeit rückresorbiert wird, wie bei der anschließenden Venenvolumenmessung durch weitere Drucksenkung.

Für 0 mm Hg kann also die rückresorbierte Flüssigkeit aus den Werten der Abbildungen 6 und 7 eliminiert werden. Die Resorptionsmenge entspricht dem bei Strömungsstillstand gemessenen Venenvolumen. Es ergibt sich dann aus den Versuchen, daß das Venenvolumen um 0,43 ml/100 g Darm ansteigt, wenn die Stromstärke von 0 auf 6,7 ml/min. 100 g Darm erhöht wird.

FOLKOW e.a. (1963) sowie JOHNSON (1963) gehen davon aus, daß am Darm bei einem mittleren Kapillardruck von rund 15 mm Hg Filtration und Rückresorption gleich groß sind. Änderungen des Darmvolumens in Abb. 6 bei 15 mm Hg beruhen analog nicht auf einer Volumenänderung der Gewebsflüssigkeit.

Die Volumenänderung in Abb. 6 bei 15 mm Hg ist also auf eine Änderung des Venenvolumens zurückzuführen. Die Verminderung des Venenvolumens durch Wegfall der Strömung beträgt demnach bei 15 mm Hg Ausflußdruck 0,12 ml/100 g Gewebe.

Die Versuche von ÖBERG am Katzenhinterviertel ergaben rund 0,05 ml/100 g. (ÖBERG 1967).

Der Einfluß der Perfusion auf das Venenvolumen ist demnach am Darm größer als an der Extremität und wirkt sich bei niederem Venendruck stärker aus als bei höherem. Dagegen führt eine Erhöhung oder Verminderung des Venentonus beim venösen Ausflußdruck 0 kaum zu einer Volumenänderung der Venen, wie die Versuche mit Adrenalin und Isoprenalin ergaben.

Bei Perfusion fällt der intravasale Druck kontinuierlich entlang des Gefäßbettes ab. Bei Strömungsstillstand dagegen herrscht in der gesamten Strombahn ein einheitlicher Druck. Wegen dieser unterschiedlichen Verhältnisse läßt sich aus der Zunahme des Venenvolumens bei Perfusion nicht exakt die Erhöhung des mittleren Venendrucks erschließen; eine ungefähre Rechnung ergibt, daß in diesen Versuchen bei 15 mm Hg Ausflußdruck die Perfusion den Druck längs der Venen um rund 1 mm Hg anhebt. Da die Venen kollabieren und sie sich bei verhältnismäßig geringer Druckerhöhung schon entfalten, ergibt sich die vergleichsweise starke Auswirkung der Stromstärke bei 0 mm Hg Ausflußdruck (vgl. NEDOPIL, FELIX und REMIEN 1974).

d) Unterschied der Druck-Volumenkurve bei stufenweiser
Druckerhöhung und Drucksenkung

Die beschriebene Veränderung zwischen auf und absteigendem Schenkel der Druck-Volumenkurve (Dehnungs- bzw. Entdehnungskurve) wurde schon früher beobachtet, beispielsweise am isolierten Arteriensegment des Hundes (BERGEL 1961); vergleichbar ist auch die Längenzunahme der Vena porta bei wiederholter Dehnung (ALEXANDER 1967).

Erklärbar ist die verschiedene Form des aufsteigenden Schenkels bei Messungen bis zu einem Ausflußdruck von 30 mm Hg, die auch JOHNSON und HANSON (1963) bemerkten. Bei sehr großem Abstand zwischen Dehnungs- und Entdehnungskurve nahm die Steilheit des aufsteigenden Schenkels der Druck-Volumenkurve stetig zu, d.h. mit zunehmendem Ausflußdruck wurde pro mm Hg Drucksteigerung immer mehr Blut aufgenommen. Wurden die Messungen am selben Tier wiederholt, oder war das Venensystem schon vorher Drucken um 30 mm Hg oder mehr ausgesetzt, wies die Kurve ausnahmslos einen Wendepunkt auf (abnehmende Steigung bei höheren Ausflußdrucken), d.h. mit zunehmendem Ausflußdruck wurde nach Überschreiten eines Maximums wieder weniger Blut pro mm Hg aufgenommen, und war zu größeren Volumenwerten verschoben.

Das bedeutet: Wirkt Druck, der nur wenig über dem physiologischen liegt, auf das Gefäßsystem ein, so tritt eine Änderung im Dehnungsverhalten der Mesenterialvenen ein.

Die Rückführung in den ursprünglichen Zustand muß mehrere Stunden dauern, da der erste Kurventyp (Abb. 9 a) nie zweimal am selben Tier registriert werden konnte. Es handelt sich somit entweder um eine visköse Eigenschaft der Venenwand mit sehr langer Halbwertszeit (weniger wahrscheinlich, weil sich das Gefäßsystem in kurzer Zeit dehnen ließ) oder um eine plastische Verformung.

Der Verlauf einer Druck-Volumenkurve läßt sich in mehrere Zonen einteilen. Bei Ausflußdrucken um und unter 0 mm Hg ergibt eine weitere Senkung keine Verminderung des Venenvolumens mehr. In diesem Druckbereich pflanzt sich also eine Senkung des venösen Ausflußdrucks nicht mehr in das Gefäßbett fort. Die Vene kollabiert an der Ausflußstelle, verschließt das Lumen zumindest teilweise und behindert damit die Druckfortleitung stromaufwärts (HOLT 1941, NEDOPIL, FELIX und REMIEN 1974). In diesem Druckbereich ist die Wirkung von Pharmaka auf das Volumen gering (s. Kapitel D III 1/2); es wird hauptsächlich durch die Stromstärke bestimmt (D II c). Die verhältnismäßig geringe Venenvolumenzunahme der Entdehnungskurve gegenüber der Dehnungskurve bei 0 mm Hg (Abb. 9 und 10) ist wahrscheinlich auf die nicht kollabierten kleinen Gefäße zurückzuführen, die nach Dehnung mehr Blut fassen als vorher.

Im folgenden Kurventeil nimmt die Dehnbarkeit (compliance) $E = \frac{\Delta V}{\Delta p}$ zu. Die Volumenzunahme erfolgt jetzt zumindest zum Teil durch die Entfaltung der vorher vollständig oder teilweise kollabierten Venen, deren Querschnitt über eine elliptische in eine runde Form übergeht (NEDOPIL, FELIX und REMIEN 1974).

Erst wenn das Gefäß voll entfaltet ist, bestimmen die Dehnungseigenschaften der Wandbestandteile das Dehnungsverhalten. Endothel, Muskelfasern, Elastin und Kollagen sind daran verschieden stark beteiligt (WIEDERHIELM 1965).

Das Endothel spielt wegen seiner leichten Verformbarkeit keine Rolle (WIEDERHIELM 1965). Die Compliance hängt im gedehnten Zustand weniger von Elastin und Muskelfasern ab, als von den kollagenen Fasern; Letztere bestimmen bereits bei einer Dehnung um 5 % aus dem Ruhezustand zu 80 % die Wandspannung. (WIEDERHIELM 1965).

Bei zunehmendem Venendruck werden immer mehr noch nicht gedehnte Kollagenfasern mit angespannt, wodurch E abnimmt und die Kurve zunehmend flacher verläuft (für die Arterien: WIEDERHIELM 1965, BURTON 1969).

Diese kollagenen Fasern liegen in der Gefäßwand neben den Muskelfasern als ein Netzwerk vor (BENNINGHOFF 1930).

Durch starke Dehnung, z.B. mit einem Druck von 30 mm Hg, werden diese vermutlich parallel ausgerichtet; dadurch ergibt sich bei einer zweiten Messung die beschriebene Veränderung des Dehnungsverhaltens (BERGEL 1961).

Möglicherweise wäre die Volumendifferenz zwischen Be- und Entlastungskurve größer gewesen, wenn der Ausflußdruck über 30 mm Hg hinaus erhöht worden wäre; dann wären vermutlich noch mehr Fasern ausgerichtet worden. Vielleicht wird das Gefäß auch bei wiederholter und längerdauernder Druckanwendung noch etwas mehr gedehnt.

Für die Tatsache, daß Dehnungs- und Entdehnungskurve nie ganz identisch wurden, spielt wahrscheinlich auch das creep-phänomen, das auf den viskösen Wand-eigenschaften beruht, eine Rolle: Während bei der Dehnungs-kurve das Volumen zum Zeitpunkt der Messung noch nicht den vollen Wert erreicht hat (Venenvolumen noch kleiner als der Sollwert), ist bei der Entdehnungskurve die An-passung an den niederen Druck noch nicht ganz voll-zogen (das Venenvolumen ist noch größer als der Sollwert).

Damit läßt sich aus der Form der Druck-Volumenkurve ein Hinweis auf die vorhergehende Beanspruchung durch trans-muralen Druck erhalten.

Besonders bedeutsam ist diese Änderung der Dehnbarkeit durch wiederholte Messungen bei Belastung für die Untersuchung venenaktiver Pharmaka mittels Druck-Volumen-kurven. Solche als Versuchsfolge auftretende Venenvolumen-änderungen dürfen nicht als Medikamentenwirkung mißdeutet werden, die sich in genau derselben Größenordnung bewegen kann.

Deshalb wurden Adrenalin und Isoprenalin an Hand einer standardisierten Druckfolge mit gleichbleibendem zeit-lichen Ablauf untersucht, wodurch diese Fehlerquellen ausgeschaltet werden konnten. Der exakte Versuchsab-lauf für diese Messungen ist auf Seite 27 beschrieben.

2. Füllungszeit der Venen bei Druckerhöhung (dynamisches Verhalten)

Wird der Venendruck verändert, so stellt sich erst allmählich das zugehörige neue Volumen, der Sollwert, ein. Wird das Venenvolumen gemessen, bevor dieses Soll-volumen erreicht ist, so sprechen wir von der Untersuchung eines dynamischen Verhaltens.

Bei dieser Untersuchung wurde kein Pharmakon angewandt; es darf damit angenommen werden, daß sich der CFC nicht änderte, d.h. der kapilläre Querschnitt blieb gleich.

Nach einer Minute Druckerhöhung waren bereits rund 93% des Sollvolumens erreicht, nach zwei Minuten ungefähr 97% (vgl. Abb. 12). Das Venenvolumen näherte sich asymptotisch seinem Sollwert.

ALEXANDER e.a. beobachteten mit der Injektionstechnik einen Vorgang der auf dieselben Wandeigenschaften zurückzuführen ist: Nach plötzlicher Erhöhung des Volumens eines vorübergehend von der Durchblutung abgeklemmten Stromgebietes stieg der registrierte Druck zuerst stark an, um dann asymptotisch auf einen neuen Druck abzufallen (ALEXANDER, EDWARDS und ANKENNEY 1953). Diesen Vorgang nannten sie 'stress relaxation'. Wird dagegen die Spannung (oder der Druck) plötzlich erhöht, so stellt sich die zugehörige Länge der Muskulatur (bzw. das zugehörige Venenvolumen) nur langsam ein, es schleicht sich an den Sollwert heran, weshalb dieser Vorgang im Englischen als 'creep' bezeichnet wird (JOHNSON 1963).

ALEXANDER (1953) schreibt, der Vorgang dauert einige Minuten. JOHNSON (1963) stellt fest, daß die Reaktion nach einer Exponentialfunktion verläuft, deren Halbwertszeit vom Δp der Druckdifferenz abhängt. Für Δp 11,7 mmHg, das kommt unserem Δp von 12 mmHg recht nahe, fand er eine Halbwertszeit von 8 sec.

Berechnungen mit unseren Ergebnissen zeigten, daß die Werte sich besser mit der oben erwähnten Hyperbel als mit einer e-Funktion beschreiben lassen.

Dennoch paßt unser Wert für $K_{1/2}$, der angibt, daß nach 3,98 sec 50 % der gesamten Volumenzunahme erfolgt sind, größenordnungsmäßig zu der von Johnson gefundenen Halbwertszeit der e-Funktion von 8 sec.

Zurückgeführt wird die langsame Venenfüllung bei plötzlicher Druckerhöhung auf die visköselastischen Eigenschaften der glatten Muskulatur (PETERSEN, JENNSSEN und PARNELL 1960; JOHNSON und HANSON 1963).

Da nach zwei Minuten Druckerhöhung ca. 97 % des Sollvolumens erreicht waren, wurde der Venendruck, dessen zugehöriges Volumengemessen werden sollte, meist so lange vor der Messung konstant gehalten. Der verbleibende Rest ist zu vernachlässigen (ca. 3 %). Bei längerer Einstellungszeit wäre es, besonders beim Ausflußdruck 30 mm Hg, zu einem stärkeren Ödem gekommen.

Da nach JOHNSON und HANSON (1963) die Halbwertszeit für steigende Druckdifferenzen zunimmt (Versuche mit druckkonstanter Durchblutung), ergeben sich für die Venenvolumina bei hohen Ausflußdrucken im Vergleich zu denen bei niederen etwas zu kleine Werte, wenn das Venenvolumen durch Auslauf gemessen und nach konstanten Zeiten abgelesen wird. Da dies für alle Druck-Volumenbeziehungen gilt, bleiben sie vergleichbar.

III. Beeinflussung des Venentonus durch Adrenalin und Isoprenalin

1. Beeinflussung des Venentonus durch Adrenalin

Der sekundäre Widerstandsabfall trotz Adrenalinlindauerinfusion an den Darmgefäßen, er wird als 'escape'-Phänomen bezeichnet, wurde schon mehrmals untersucht, in seiner zeitlichen Abhängigkeit z.B. von HENRICH und LUTZ (1971).

Auch die Adrenalinwirkung auf isolierte Darmvenen ist schon länger bekannt (DONEGAN 1921).

Als Nebebefund ist interessant, daß die starke Erhöhung des Perfusionsdrucks unter Adrenalin möglicherweise auch zu einer geringen Volumenzunahme der arteriellen Gefäße führt. So jedenfalls ließe sich ein häufig zu Beginn der Adrenalindauerinfusion beobachteter kleiner Volumenabfall in der Überlaufkammer erklären. Da Adrenalin die Venen erst kurze Zeit später erreicht, folgt deren Reaktion vermutlich einige Sekunden später und läßt sich deshalb zeitlich abtrennen.

Die Widerstandszunahme unter einer Adrenalindauerinfusion würde bei einer Untersuchung mit konstantem arteriellen Druck zu einer Durchblutungsverminderung und damit bereits ohne pharmakologische Wirkung auf die Venenmuskulatur über eine Abnahme des mittleren Venendrucks zu einer Verminderung des Venenvolumens führen. Dieser indirekte Einfluß ist jedoch bei diesen Messungen durch die strömungskonstante Perfusion ausgeschlossen.

Die Untersuchungen ergaben, daß Adrenalin bei niedrigen Ausflußdrücken (unter 5 mm Hg) das Venenvolumen meist, aber nicht immer, verkleinert. Dieses Ergebnis ist vergleichbar den Experimenten am denervierten Katzendarm von ÖBERG (1967), der feststellte, daß die Reizung konstriktorischer Nervenfasern bei so niedrigem Ausflußdruck eine Venenvolumenzunahme bewirken kann. Das könnte damit erklärt werden, daß Adrenalin die Venenwand versteift, ein vorher kollabiertes Gefäß deshalb nicht mehr so stark kollabieren kann und sich etwas aufrichtet (ÖBERG 1967). Dies konnte aber weder eindeutig widerlegt, noch bestätigt werden.

Die maximale Wirkung auf das Venenvolumen hatte Adrenalin, ebenso wie Isoprenalin, bei einem Ausflußdruck von 20 mmHg. Bei gleicher Dosis entspricht diese Volumenabnahme etwa der Volumenzunahme unter Isoprenalin.

Auffällig ist, daß die Venen in einem Druckbereich am meisten Blut abgaben, der nur wenig über dem physiologischen liegt. Gerade einer Druckerhöhung mit Steigerung des Venenvolumens kann wirkungsvoll begegnet werden. Der absolut größten Volumenabnahme bei 20 mmHg entspricht der günstigste Arbeitspunkt des kontraktile Apparates der glatten Muskelzellen der Venenwand. Bei höherem Druck wird dieser kontraktile Apparat überstreckt und damit insuffizient (SPARKS und BOHR 1962); deshalb bewirken Pharmaka bei höheren Spannungen geringere Volumenänderungen.

Bei physiologischer Durchblutung (druckkonstant) wird die Adrenalinwirkung auf das Venenvolumen durch den Einfluß des Pharmakons auf die Durchblutung verstärkt, denn durch die Durchblutungs-drosselung kommt es gleichfalls zu einer Venenvolumenabnahme.

2. Beeinflussung des Venentonus durch Isoprenalin

Während die Isoprenalinwirkung auf die Widerstandsgefäße auch am innervierten und durch bluteten Darm bereits untersucht wurde, (SWANN und REYNOLDS 1971), gibt es bisher keine Veröffentlichung über die Reaktion der innervierten und durchbluteten Darmvenen.

Daß sich die Darmvenen aktiv weiterstellen können beobachteten - ohne Verwendung von Isoprenalin - bereits 1963 FOLKOW, LUNDGREN und WALLENTIN am denervierten Darmsegment.

Der Widerstandsabfall unter einer Isoprenalindauerinfusion würde bei einer Untersuchung mit konstantem Druck zu einem erhöhten Venenvolumen führen, da es zu einer verstärkten Durchblutung käme. Dieser indirekte Einfluß wurde bei diesen Messungen durch die strömungskonstante Perfusion ausgeschlossen.

Das sympathomimetisch wirksame Isoprenalin bewirkte bei Ausflußdrucken über 10 mm Hg eine Venendilatation. Diese erfolgte durch ein Erschlaffen der Gefäßmuskulatur, wodurch sich das Gefäß solange erweitert bis ein neues Kräftegleichgewicht erreicht ist.

Die absolut größte Volumenzunahme der Venen erfolgt bei 20 mm Hg Ausflußdruck, offenbar dem günstigsten Arbeitspunkt des kontraktiven Apparates. Doch sogar noch über 30 mm Hg tragen die Muskelfasern zur Wandspannung bei, da sich die Druckvolumenkurve auch hier durch Isoprenalin verändern läßt. Dies wäre nicht der Fall, wenn nur die kollagenen Fasern für die Wandspannung verantwortlich wären, die keine Rezeptoren für Katecholamine besitzen.

Überraschenderweise kam es bei Ausflußdrucken unter 5 mm Hg zu einer Abnahme des Venenvolumens, obwohl die bekannten Tatsachen eine Erschlaffung der glatten Muskulatur mit Zunahme des intravasalen Volumens erwarten ließen. Dieser scheinbare Widerspruch könnte, analog der Erklärung bei Adrenalin (ÖBERG 1967), so gelöst werden:

Wenn Isoprenalin die Muskulatur erschlaffen läßt, also die Venenwand weicher macht, so kollabieren die Gefäße leichter. Eine Vene die vorher gerade noch runde Formen hatte, beginnt jetzt bei gleichbleibendem Ausflußdruck zu kollabieren, oder sie kollabiert noch weiter, falls sie schon vorher Ellipsenform hatte. Dadurch vermindert sich das Venenvolumen und eine Venentonisierung wird vorgetäuscht. Dies dürfte für die großen Mesenterialvenen gelten, während vielleicht gleichzeitig in kleineren Venen der Druck noch ausreicht, um zu

einer Dilatation zu führen. Die Tatsache, daß das Venenvolumen unter Isoprenalin bei niedrigem Druck abnimmt, ergibt sich sowohl aus den vergleichenden Volumenmessungen, als auch aus dem Verlauf der arterio-venösen Strömungsdifferenz.

Der venendilatierende Effekt des Isoprenalins bei über 5 mmHg Druck wird bei druckkonstanter Durchblutung durch die Zunahme der Stromstärke infolge des Widerstandsabfalls noch verstärkt.

IV. Bedeutung der Ergebnisse für Physiologie und Pathologie

Im Bereich niedriger Venendrucke, etwa um 5 mmHg, spielt die Stromstärke die größte Rolle für das Venenvolumen. Die glatte Muskulatur der Venen besitzt dabei keine oder nur geringe Bedeutung. Somit kann auch in diesem Druckbereich bei einer Verschlechterung der Kreislaufbedingungen, auf dem Umweg über eine verringerte Stromstärke bei Widerstandserhöhung der Arteriolen, Blut aus den Venen freigesetzt werden; damit wird das Angebot ans Herz verbessert. Dazu könnte es z.B. nach größeren Blutverlusten kommen.

Auch im Schock, wenn angeblich ein Teil des zirkulierenden Blutes in den Venen versackt, wirkt die Verringerung der Stromstärke einer noch stärkeren Blutspeicherung entgegen.

Bei physiologischem Venendruck, am Katzendarm etwa 10 mmHg Druck in der Vena portae, besitzt die aktive Tonusanpassung der glatten Venenwandmuskulatur große Bedeutung. In vergleichbaren Größenordnungen kann Blut gespeichert oder abgegeben werden, wie die Versuche mit Adrenalin und Isoprenalin zeigten.

Bei unphysiologisch hohen Venendruckten (> 30 mmHg) bewirkt die glatte Muskulatur nur noch geringe Venenvolumenänderungen. Die kollagenen Fasern bestimmen stattdessen die Spannung der Venenwand. Wegen ihrer geringeren Dehnbarkeit wird dabei pro mmHg Druckerhöhung weniger Blut gespeichert.

E Zusammenfassung

=====

An Katzen in Chloralosenarkose wurden die Druck-Volumenbeziehungen innervierter, pharmakologisch unbeeinflusster Darmvenen bestimmt, sowie der Einfluß intraarteriell infundierten Adrenalins und Isoprenalins untersucht.

Das untersuchte Darmsegment wurde mit konstanter Stromstärke perfundiert, so daß Widerstandsänderungen der Gefäße keine Rolle spielten. Fortlaufend registriert wurden das Volumen des perfundierten Darmteils, der Blutdruck der Katze, der Perfusions- und der venöse Ausflußdruck.

Das Venenvolumen wurde intermittierend gemessen.

Bei Erhöhung des venösen Ausflußdrucks vergrößerte sich das Venenvolumen. Die Dehnbarkeit nahm bis 30 mm Hg zu, wenn das Venensystem vorher noch keinen hohen Drucken ausgesetzt war. Bei Wiederholung der Messungen am selben Tier war das Venenvolumen größer; außerdem ließ sich dann ein Maximum der Dehnbarkeit zwischen 10 und 20 mm Hg feststellen.

Das Venenvolumen war abhängig von der Stromstärke. Dieser Einfluß war größer als der an der Katzenhinterpfote von anderen Untersuchern nachgewiesene.

Bei plötzlicher Erhöhung des venösen Ausflußdrucks erreichten die Gefäße ihr Sollvolumen erst nach einiger Zeit. Die Volumenzunahme ließ sich mit einer Hyperbelfunktion beschreiben.

Adrenalin wirkte venentonisierend. Die maximale Volumenabnahme erfolgte bei 20 mm Hg Ausflußdruck. Bei höheren und niederen Drucken war die Wirkung geringer. Bei kollabierten Gefäßen ist der Volumeneffekt nicht mehr eindeutig, es wurde auch einmal eine Volumenzunahme beobachtet.

Isoprenalin wirkte venendilatierend. Die maximale Volumenzunahme ließ sich bei 20 mm Hg nachweisen. Bei höheren und niedrigeren Ausflußdrücken war der Effekt geringer. Bei kollabierten Venen nahm das Venenvolumen eher ab, möglicherweise die Folge einer Muskeler schlaffung durch das Sympathomimetikum.

Der Einfluß von Stromstärke, Adrenalin und Isoprenalin auf das Venenvolumen lag in derselben Größenordnung. Jedoch besaß bei niederem venösen Ausflußdruck die Stromstärke, bei höherem das Pharmakon größere Bedeutung.

F. Literatur

=====

1. ALEXANDER, R. S.: STERLING W. E and ANKENY J. L.: The distensibility characteristics of the portal vascular bed. *Circulat. Res.* 1, 271-277 (1953)
2. ALEXANDER, R. S.: The source of delayed compliance in the vascular bed. *Circulat. Res.* 2, 183 (1954)
3. ALEXANDER R. S.: Contractile mechanics of venous smooth muscle. *Amer. J. Physiol.* 212, 852-858 (1967)
4. BENNINGHOFF, A.: Blutgefäße und Herz. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin: Springer-Verlag, Band 6 (1930)
5. BURTON, A. C.: Physiologie und Biophysik des Kreislaufs. Stuttgart-New York: Schattauer-Verlag, (1969)
6. BERGEL, D. H.: The static elastic properties of the arterial wall. *J. Physiol. (London)* 156, 445-457 (1961)
7. BÜLBRING, E. and BURN, J. H.: Sympathetic vasodilatation in the skin and the intestine of the dog. *J. Physiol. (London)* 87, 254-274 (1934)
8. DONEGAN, J. F.: The physiology of the veins. *J. Physiol. (London)* 55, 226-245 (1921)
9. FELIX W.: Strömungsmessung mit Thermistoren. *Arch. exp. Path. Pharm.* 244, 254-269 (1962)
10. FELIX, W., RIEMEN, J., HÄLLFRITZSCH, K.: Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch. *Pflügers Arch.* 392, 352-359 (1971)

11. FOLKOW, B., LUNDGREN, O., WALLENTIN, I.: Studies on the relationship between flow resistance, capillary filtration coefficient and regional blood volume in the intestine of the cat. *Acta physiol. scand.* 57, 270-283, (1963)
12. FOLKOW, B., LEWIS, D., H., LUNDGREN, O., MELLANDER, S., WALLENTIN, I.: The effect of graded vasokonstrictor fibre stimulation on the intestinal resistance and capacitance vessels. *Acta physiol. scand.* 61, 445-457 (1964)
13. HENRICH, H., LUTZ, J.: Das vaskuläre Escape- Phänomen am Intestinalkreislauf und seine Auslösung durch unterschiedliche Substanzen. *Pflügers Arch.* 329, 82-94 (1971)
14. HOLT, J. P.: The collaps factor in the measurement of venous pressure: the flow of fluid through collapsible tubes. *Amer. J. Physiol.* 134, 292-299 (1941)
15. HOOKER, D. R.: The veno- pressor mechanism. *Amer. J. Physiol.* 46, 591-598 (1918)
16. JOHNSON, P. C., HANSON, K. M.: Relation between venous pressure and blood volume in the intestine. *Amer. J. Physiol.* 204 (1), 31-34 (1963)
17. KRÜGER-THIEMER, SCHLENDER, SEYDEL: Die Lösung chemotherapeutischer Probleme durch programmgesteuerte Ziffernrechnenautomaten. *Arzneimittelforschung* 13 (1963), 891-894.
18. MALL, F.: Die Blut- und Lymphwege im Dünndarm des Hundes. *Kgl. Sächs. Ges. Wiss. Abhandl. Math. Phys. Klasse* 14 (1888)

19. MANZ, M.: Wirkung von Dihydroergotamin auf Venen und Arterien im Hinterlauf der Katze in Chloralosenarkose. Dissertation München 1975
20. MELLANDER, S.: Comparative studies on the adrenergic neurohumoral control of resistance and capacity blood vessels in the cat. *Acta physiol. scand.* 50, (176), 1-86 (1960)
21. NEDOPIL, N., FELIX, W., REMIEN, J.: Statische und dynamische Druck-Volumenbeziehungen an Extremitätenvenen der Katze in vivo. *Pflügers Arch.* 349, 221-233 (1974)
22. ÖBERG, B.: The relationship between active constriction and passive recoil of the veins at various distending pressures. *Acta physiol. scand.* 71, 233-247 (1967)
23. PAPPENHEIMER, J. R., SOTO-RIVERA, A.: Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Amer. J. Physiol.* 152, 471-491 (1948)
24. PETERSEN, L. H., JENSEN, R. E. PARNELL, J.: Mechanical properties of arteries in vivo. *Circulat. Res.* 8, 622-639 (1960)
25. SPARKS, H. V. jr., BOHR, D. R.: Effect of stretch on passive tension and contractility of isolated vascular smooth muscle. *Amer. J. Physiol.* 202, 835-840 (1962)
26. WIEDEMAN, M. P.: Dimensions of blood vessels from distributing artery to collecting vein. *Circulat. Res.* 12, 375-378 (1963)
27. WIEDERHIELM, C. A.: Distensibility characteristics of small blood vessels. *Fed. Proc.* (1) 24, 1075-1084 (1965)

28. SWAN, K. G., REYNOLDS, D. G.: Adrenergic mechanisms
in canine mesenteric circulation. Amer. J. Physiol.
220 (6), 1779-1785 (1971)

G Lebenslauf

=====

Geboren: 20.2.1949 in Adldorf/Ndb. als Sohn des
Oberregierungsrats Albert
Niedermayer und seiner Ehefrau
Sophie, geb. Ebersberger

Geschwister: zwei

Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung: 1955-59 Volksschule Rotthalmünster/Ndb.
1959-61 math. naturwissenschaftliches
Gymnasium Dingolfing
1961-68 Luitpold-Gymnasium München, math.
naturwissenschaftlicher Zweig,
Abitur am 23.7.68

Studium: 1968 Beginn des vorklinischen Studiums
an der Ludwigs-Maximilians-Uni-
versität München
9.10.1969 naturwissenschaftliche Vorprüfung
1.4.1971 ärztliche Vorprüfung
7.8.1974 ärztliche Prüfung

Dissertation: Beginn des experimentellen Teils der Arbeit
im Frühjahr 1970 am pharmakologischen Institut
München

Medizinalassistentenzeit:
1.10.1974 - 31.1.1975 chirurgische Abt. des
Kreiskrankenhauses
Landau/Isar
1.2.1975 - 31.7.1975 gastroenterologische
Abtl. des Städt. Kranken-
hauses München-Neuperlach

Besonders danke ich Professor Dr. med. Felix für die Gelegenheit, in seinem Labor wissenschaftlich arbeiten zu dürfen, sowie für die freundliche und geduldige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Privatdozent Dr. med. Remien und Dr. med. Fichtl, die stets bereit waren, anfallende Probleme zu diskutieren.

Ebenso bin ich Frau Steigerwald, die mir bei praktischen Schwierigkeiten stets zur Seite stand, zu Dank verpflichtet.

